FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1968 N° 41

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

Serge NEVALCOUX

né le 7 octobre 1939 à Remiremont (Vosges)

A PROPOS DU DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DES INFECTIONS RESPIRATOIRES AIGUËS NON BACTÉRIENNES DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT

Président: Monsieur le Professeur J.L.R. SACREZ

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1968 N° 41

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

Serge NEVALCOUX

né le 7 octobre 1939 à Remiremont (Vosges)

A PROPOS DU DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DES INFECTIONS RESPIRATOIRES AIGUËS NON BACTÉRIENNES DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT

Président: Monsieur le Professeur J.L.R. SACREZ

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	CLAVERT Jean
Doyens Honoraires		CALLOT Jacques
		FONTAINE René
Assesseur		CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

Histologie	MM.	ARON Claude
Clinique Dermatologique		BASSET André
Chirurgie Infantile		BUCK Paul
Parasitologie et Pathologie tropicale		CALLOT Jacques
Physique Biologique		CHAMBRON Jacques
Médecine Légale et Sociale		CHAUMONT André
Embryologie et Morphologie expérimentale		CLAVERT Jean
Clinique Chirurgicale A		FONTAINE René
Clinique Gynécologique et Obstétricale I		GANDAR Robert
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique		GREINER Georges
Electro-Radiologie		GROS Charles
Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales		JUNG Adolphe
Clinique Psychiatrique		KAMMERER Théophile
Physiologie		KAYSER Charles
Biologie Médicale		KLEIN Marc
Anatomie Normale		KORITKE Jean-Georges
Anatomie Pathologique		LE GAL Yvon
Chimie Biologique		MANDEL Paul
Physiologie Appliquée		METZ Bernard
Thérapeutique		METZGER Henri
Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale		MINCK Raymond
Clinique Gynécologique et Obstétricale II		MULLER Pierre
Clinique Ophtalmologique		NORDMANN Jean
Pneumo-Phtisiologie		OUDET Pierre
Pédiatrie et Puériculture		SACREZ Robert
Pharmacologie et Médecine expérimentale		SCHWARTZ Jean
Clinique Médicale B		STAHL Jules
Pathologie expérimentale		STEPHAN Frédéric
Clinique Neurologique		N.....
Stomatologie		VEDRINE Jean
Hématologie		WAITZ Robert
Clinique Médicale A		WARTER Julien
Clinique Chirurgicale B		WEISS Alfred
Hydrologie		N.....
Hygiène		N.....

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Clinique Ophtalmologique	MM.	BRONNER Albert
Biologie Médicale		KARLI Pierre
Histologie		MARESCAUX Jean
Physiologie		MARX Charles
Hématologie		MAYER Georges
Clinique Neurologique		ROHMER Francis
Pathologie Chirurgicale		SEROR Joseph
Anatomie		WINCKLER Georges
Clinique Chirurgicale B		WITZ Jean-Paul

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	MM.	BATZENSCHLAGER André
Clinique Chirurgicale A		BOLLACK Claude
Pneumo-Phtisiologie		BURGHARD Guy
Chimie Biologique		CHAMBON Pierre
Clinique Médicale B		DORNER Marc
Clinique Neurologique		ISCH François
Clinique Médicale B		JAHN Henri
Hygiène		KIRN André
Bactériologie		LAVILLAUREIX Jean
Clinique Médicale A		MANTZ Jean-Marie
Médecine Légale		MARCOUX François

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Clinique Chirurgicale B	MM.	ADLOFF Michel
Anatomie		APROSIO Norbert
Clinique Médicale A		ASCH Léopold
Pharmacologie		BLOCH Roger
Clinique Médicale B		BOCKEL René
Clinique Ophtalmologique		BRINI Alfred
Clinique Psychiatrique		EBTINGER René
Clinique Médicale B		FINCKER Louis
Département d'Anesthésiologie		GAUTHIER-LAFAYE Pierre
Clinique Chirurgicale B		GRENIER Jacques
Pathologie expérimentale		HERAN Jacques
Clinique Psychiatrique		ISRAEL Lucien
Pédiatrie et Puériculture		JUIF Jean
Electro-Radiologie		KEILING Roger
Gynécologie et Obstétrique II		KELLER Bernard
Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)		KEMPF François
Pathologie Chirurgicale (Centre de Traumatologie)		KEMPF Ivan
Clinique Chirurgicale A		KIENY René

Parasitologie	MM. KREMER Michel
Hôpital Orthopédique Stéphanie	LANG Gabriel
Pédiatrie et Puériculture	LEVY Jean-Marc
Clinique Dermatologique	MALEVILLE Jean
Clinique Médicale B	MAURER Charles
Hématologie	Mme MAYER Simone
Anatomie Pathologique	PHILIPPE Emile
Pneumo-Phtisiologie	ROEGEL Emile
Institut de Puériculture	ROHMER Albert
Clinique Médicale A	SACREZ André
Physiologie	SCHAFF Georges
Pédiatrie et Puériculture	SCHNEEGANS Ernest
Clinique Chirurgicale B	SCHVINGT Eugène
Clinique Chirurgicale A	SIBILLY Abel
Physique Biologique	VERGNES René
Chimie Biologique	VINCENDON Guy
Clinique Médicale A	VOEGTLIN Raymond
Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)	WACKENHEIM Auguste
Electro-Radiologie	WALTER Jean-Pierre
Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)	WARTER Pierre
Clinique Médicale A	WEILL Jean-Pierre
Pédiatrie et Puériculture	WILLARD Daniel

PROFESSEUR ASSOCIE

Clinique Neurologique	M. PHILIPPIDES Demètre

AGREGES

Stomatologie	MM. CHAMPY Maxime
Stomatologie	FRANK Robert
Oto-Rhino-Laryngologie	KLOTZ Gilbert
Médecine Légale	MEHL Jacques

AGREGES LIBRES

MM. BEYER Paul
FORSTER Emile
MM. HOLLENDER Louis
KUHLMANN Daniel
MM. KUNTZMANN Jean
MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE
SINGER
TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. KIEHL Gilbert

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max
BURGER Paul
BENOIT Jacques
ROEDERER Jean
ROHMER Paul
SCHMID Frédéric
THIODET Jean
VINTEMBERGER Pierre

--ooOoo--

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

--ooOoo--

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

--ooOoo--

A mon Père
A ma Mère

Pour tout ce que ce travail a représenté pour eux de sacrifices.

A tous les Miens

A notre Maître et Président de Thèse

Le Professeur J.L.R. SACREZ

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Il nous a toujours réservé le meilleur accueil dans son service où nous avons pu apprécier sa science, sa grande expérience et sa courtoisie.

Nous avons la chance d'être de ses élèves.

Qu'il veuille bien trouver dans ce modeste travail l'expression de notre respectueuse admiration et de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur J.M. LEVY

Il nous a témoigné sa bienveillante sollicitude en toutes circonstances. L'enseignement clair et précis qu'il nous prodigue a toujours été pour nous l'occasion d'enrichir nos connaissances.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur J.G. JUIF

Durant les trop courts moments que nous avons eu la chance de passer à ses côtés, il nous a fait bénéficier de son expérience clinique et de son grand savoir avec une intelligente fermeté et une attentive bienveillance.

Nous lui demandons de bien vouloir accepter notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur D. WILLARD

Son inlassable patience, sa grande clairvoyance, sa non moins grande amabilité, ainsi que son aide efficace, ont largement contribuées à l'élaboration de cette thèse.

Nous lui en sommes tout particulièrement reconnaissants, et nous souhaitons que ce travail soit le témoignage de notre sincère attachement.

A Monsieur le Professeur J. LAVILLAUREIX

En acceptant de juger cette thèse, il nous donne l'occasion de lui dire toute notre gratitude pour ses conseils et son enseignement dans l'art difficile de la virologie.

A tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine

Pour leur enseignement.

A tous nos camarades de la Clinique de Pédiatrie
et de Puériculture

Pour tout ce qu'ils nous ont
appris et pour leur amitié.

A tous nos amis

Nous remercions pour leur collaboration Nicole et Reine.

A PROPOS DU DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES INFECTIONS RESPIRATOIRES AIGUES NON BACTERIENNES DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT

P L A N

oooo

INTRODUCTION 1

Première partie : GENERALITES

- Le Virus 5
- Les Méthodes Epidémiologiques 8

Deuxième partie : NOTIONS ESSENTIELLES SUR LES AGENTS RESPONSABLES.

- Les Virus et Microorganismes responsables 15

I - Les Virus

A) Les myxovirus 18
B) Les adénovirus 20
C) Les picornavirus 21

II - Les Microorganismes distincts des virus

A) Le mycoplasme pneumoniae 23
B) Les agents de l'ornithose et de la psittacose 24
C) Les rickettsies 25
D) Les néo-rickettsies 26

Troisième partie : ETUDES CLINIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES. RESULTATS PRATIQUES.

- Etude clinique 28

I - Les affections peu dyspnéisantes 30

A) Les bronchites aiguës 33
B) Les pneumopathies atypiques 35

II - Les affections dyspnéisantes 38

A) Les bronchiolites 38
B) Les laryngites aiguës 40
C) Le syndrome pleurodynique 42

III - Physiopathologie et anatomie pathologique des affections respiratoires basses 43

IV - Les affections respiratoires basses, chroniques et récidivantes 45

- Etude Epidémiologique 48

I - Le croup non diphtérique 52

II - Les bronchiolites 54

III - La pneumopathie atypique primitive 55

IV - Les syndromes pneumoniques 56

- Résultats pratiques 57

Caractères généraux des affections respiratoires basses 57

Caractères particuliers des affections respiratoires basses :

I - dues aux myxovirus 59

II - dues au virus respiratoire syncytial 60

III - dues au virus de la rougeole 60

IV - dues aux adénovirus 61

V - dues à l'agent de Eaton 61

VI - dues aux agents de l'ornithose et de la psittacose 61

VII - dues à la rickettsia burneti 62

Quatrième partie : DEMANDES D'EXAMENS DE LABORATOIRE 65

CONCLUSION 69

--ooOoo--

INTRODUCTION

Les bronchopneumonies non bactériennes étaient englobées jadis dans le cadre confus des "congestions pulmonaires", terme créé en 1839 par Jules FOURNET. Cet auteur définit ainsi un tableau respiratoire aigu comportant des signes physiques nombreux et variables, évoluant "tantôt vers la régression, tantôt vers la pneumonie, tantôt vers l'hémoptisie".

Les descriptions cliniques se multiplient :

- c'est la pneumonie écourtée de WOILLEZ (1866),
- la splénocongestion que GRANGER isole, entre la congestion simple et la pleuro-congestion de POTAIN, et qu'il reconnaît être souvent tuberculeuse.

En 1899 CARRIERE affirme que la congestion pulmonaire aiguë est toujours d'origine pneumococcique.

La radiologie, et surtout la bronchoscopie, font découvrir les troubles de la ventilation pulmonaire et une partie des spléno-pneumonies tuberculeuses de GRANGER sont ainsi expliquées.

Il reste cependant de nombreuses maladies respiratoires aiguës dont l'étiologie n'est ni bactérienne, ni mécanique. Les grands progrès de la virologie moderne ont permis d'éclaircir partiellement le problème.

FAISANS et FLORAND, en 1892, ont donné des descriptions détaillées des atteintes pulmonaires observées au cours de la grippe. L'idée que l'agent de ces maladies bronchopulmonaires peut être un virus filtrant, naît à l'occasion de la pandémie grippale de 1918, avec les travaux de DUJARRIC DE LA RIVIERE (41) et de NICOLLE et LEBAILLY (35-91).

Les travaux d' ANDREWES (115) en 1933 sur le virus grippal , marquent une étape essentielle dans la connaissance des virus respiratoires. Cet agent n'explique cependant pas tous les cas d'infections respiratoires aiguës amicrobiennes.

L'uniformité clinique, radiologique et thérapeutique des tableaux rencontrés, fait que REIMANN en 1938 (103), puis en 1940 (104) émet l'hypothèse de leur étiologie virale, et propose de les réunir sous le terme de "pneumopathie atypique". Ce vocable, rendu officiel par le Service de Santé de l'armée américaine (37) et par la Commission pour l'Etude des maladies aiguës de l'appareil respiratoire (26) a prévalu jusqu'à ces dernières années, malgré bien des critiques.

Au fur et à mesure de la progression des techniques virologiques, le nombre des pneumopathies atypiques d'étiologie inconnue diminue.

On connaît depuis longtemps les manifestations pulmonaires de la psittacose (107). Les travaux de BURNET, puis de DERRICK, mettent en évidence, en 1937 (34) la fièvre Q et son agent, la Rickettsia Burneti.

En 1944 EATON découvre l'agent responsable des pneumonies atypiques primitives, qui s'avère être un mycoplasme (42).

Les techniques de culture de virus sur cellules vivantes entretenues in vitro, mises au point par ENDERS en 1949 (44) conduisent à la découverte des adénovirus en 1953 par ROWE (109). Les mêmes méthodes permettent à ANDREWES en 1959 de rassembler, sous le nom de Myxovirus parainfluenzae, un certain nombre de virus respiratoires cytopathogènes (3).

Il semble désormais évident que des virus très divers soient en cause dans le groupe des maladies de l'appareil respiratoire, qui occupent, et de loin, la plus grande partie du temps du praticien et plus particulièrement du pédiatre.

En effet, selon EVANS (46), moins de 10% seulement de ces affections sont d'origine bactérienne. De même, STUART HARRIS, dans sa monographie (120) en 1953, souligne que la majorité des agents des maladies respiratoires reste à découvrir, depuis, de très nombreuses recherches ont été consacrées à ces agents et, à l'heure actuelle, c'est plus d'une centaine de virus différents qui sont connus comme susceptibles de contribuer au déclenchement des maladies respiratoires. A tel point que ce même auteur, en 1962, dans une vue d'ensemble (121) note le changement de la situation.

Notre propos ici, est d'essayer de passer en revue l'état actuel de la question, en nous limitant aux agents responsables des infections respiratoires de l'enfant et du nourrisson, et plus particulièrement aux manifestations basses de celles-ci. Ce qui va faire l'objet des deux premières parties de ce travail.

Une troisième partie, principal objectif de cette thèse, s'efforcera de faire entrevoir l'étiologie et éventuellement, de nommer l'agent responsable, en s'appuyant sur des données cliniques et épidémiologiques, voire thérapeutiques.

Les difficultés de diagnostic que posent les infections respiratoires virales obligent le clinicien à recourir à l'aide du biologiste, qui dispose , pour identifier les agents responsables, de deux méthodes :

- d'une part, l'isolement du virus sur un milieu approprié (oeuf embryonné ou culture cellulaire),

- d'autre part, les réactions sérologiques qui mettent en évidence les anticorps spécifiques développés dans l'organisme infecté par un virus.

C'est pourquoi, dans une quatrième partie, nous exposons un schéma pratique général de recherches et d'examens à entreprendre dans le but d'améliorer encore le pourcentage de résultats virologiques significatifs dans les infections respiratoires d'étiologie inconnue.

Nous ne dissimulons pas le fait que, comme tant d'autres écrits et travaux modernes, ce texte sera dépassé sous peu, tant les découvertes relatives aux virus des voies respiratoires se succèdent rapidement, ce que ne sauraient regretter tous ceux qui abordent la médecine sous tous ses aspects.

--ooOoo--

PREMIERE PARTIE

GENERALITES

LE VIRUS

La notion de virus est née de l'existence chez les bactéries, les plantes, les animaux, et les hommes, de maladies infectieuses qu'il est possible de transmettre en inoculant des produits filtrés qui ne contiennent aucun microorganisme visible au microscope optique, ce qui amène à définir les ultravirus par leur petite taille et leur filtrabilité. Aujourd'hui ils apparaissent, grâce aux méthodes biochimiques, biophysiques et immunologiques, comme la plus petite unité biologique capable de manifester les caractères essentiels de la vie, dans la mesure cependant où lui sont données les conditions nécessaires et suffisantes à sa multiplication.

En effet, si les virus peuvent être constitués simplement par un noyau central d'acide nucléique qui en constitue l'élément essentiel, entouré d'une enveloppe protéique, on sait qu'aucun d'eux n'est capable de se multiplier ni de présenter des manifestations de vie, s'il n'a pas la possibilité de pénétrer dans une cellule vivante, ce qui implique, pour lui, la servitude d'un parasitisme obligatoire.

La grande simplicité apparente des virus n'exclut pas cependant l'existence de structures diverses qui permettent de les distinguer entre eux. Elles peuvent être mises en évidence en particulier grâce au microscope électronique. On décèle d'abord des formes différentes, puis on précise certains détails de leur contour par les méthodes d'ombrage métallique, on met ensuite en évidence certains profils de la particule virale en utilisant l'acide phosphotungstique et l'acétate d'uranyl, enfin on met au point la technique dite de coloration négative qui comporte en quelque sorte l'inclusion du virus dans une couche de phosphotungstate de potassium, opaque aux électrons, faisant ainsi apparaître distinctement ses structures.

Ainsi le "virion" ou particule infectieuse apparaît constitué d'un acide nucléique entouré d'une "capside" ou coque protéinique, symétrique, constituée de "capsomères", éléments qui d'ailleurs, après séparation de la capside, peuvent garder leur configuration.

Dans le même temps, les études biochimiques révèlent l'existence du matériel génétique qui peut être, soit un acide ribonucléique (ARN), soit un acide désoxyribonucléique (ADN).

Elles permettent également, en se référant en particulier aux modifications du pouvoir infectieux des particules virales sous l'action de différents produits, de connaître la sensibilité ou la résistance de différents virus connus, à l'éther, aux variations de pH, et aussi à la chaleur. On ne perd pas de vue pour autant les notions de taille des particules ainsi que certaines

manifestations de leur pouvoir pathogène, voire même certaines modalités de leur introduction chez l'hôte, introduction dont nous parlerons plus loin.

Ces définitions excluent de notre étude les agents de l'ornithose et de la psittacose, l'agent de la fièvre Q (rickettsia burneti) et le mycoplasme pneumoniae, agent le plus souvent rencontré dans la pneumonie atypique primitive avec agglutinines à froid. Ces trois microorganismes sont en effet très proches des bactéries, et avant même que soit élaborée une définition moderne des virus, leur sensibilité aux antibiotiques posait déjà un problème de classification. C'est pour nous conformer à une tradition qu' il serait vain de vouloir sacrifier prématurément, dans un travail qui se voudrait essentiellement pratique, que nous prenons ces agents en considération.

PHYSIOLOGIE DU VIRUS

Les études sur la physiologie des virus doivent encore résoudre deux énigmes :

- comment ces organismes pénètrent-ils dans les cellules ?
- quel est leur comportement pendant la phase d'éclipse ?

Ces deux questions sont longuement examinées, dans une revue générale, par DALES et JOKLIK de New York (29-65). DALES en particulier, présente les derniers perfectionnements de la technique qui nous permettent d'entrevoir ce qu'il advient des particules virales lorsqu ' elles commencent à entrer en interaction avec les cellules. Il semble que le contact initial est dû à des effecteurs et qu'entre en jeu un phénomène de compétence ; ainsi tous les virus qui rencontrent des cellules réceptrices ne s'y attachent pas nécessairement.

Comme on peut s'y attendre, la synchronisation des premières phases de l'invasion cellulaire est d'autant plus bonne que la proportion de particules infectantes par cellule est plus grande. On réussit même à accélérer le processus en utilisant les basses températures (0-4°C) ou la force centrifuge. La viropexie fait intervenir des forces électrostatiques. On ne sait pas si une particule virale, une fois attachée à une cellule, peut en être détachée.

Bien entendu, l'état des couches superficielles de la cellule et du virus joue un rôle important. Les spicules que portent les myxovirus s'attachent aux mucoprotéines de la surface des cellules. BAYER (6) a même montré qu'en ajoutant des mucoprotéines extraites de l'urine à des suspensions de virus grippaux, on peut empêcher l'infection, simplement parce que les chaînes mucoprotéiques s'attachent aux spicules et les rendent indisponibles.

De même, la couche superficielle des myxovirus contient une neuraminidase qui digère les mucoprotéines et permet aux virus de pénétrer à travers la membrane cellulaire. Selon certains auteurs, les particules virales se désagrègent à la surface des cellules et sont absorbées par elles en petits morceaux. D'autres estiment que la particule entière est engloutie par une sorte de phagocytose (119).

C'est ainsi que DANON et coll. (30) font absorber par des suspensions de leucocytes, des hématies humaines ayant adsorbé des virus grippaux. Par la suite les leucocytes rejettent les globules rouges et détruisent le virus, ce qui représente un excellent moyen de débarrasser le sang d'une infection.

Une fois arrivé à l'intérieur d'une cellule, le virus perd, grâce à une décapsidase, son revêtement protecteur, et libère son génome qui agit sur la cellule. A ce point, la particule infectante entre dans une phase d'éclipse au cours de laquelle ni les épreuves de dépistage de l'infection, ni la microscopie électronique, ne permettent de l'identifier. Cette phase dure environ une heure, après laquelle de nouveaux composants viraux commencent à se rassembler avant de quitter la cellule sous forme de particules mûres.

Passant en revue les connaissances relatives à la structure des virus des animaux, SCHÄFER, de Tübingen (114) souligne que la fonction principale des substances superficielles est de protéger l'acide nucléique et de faciliter sa pénétration dans la cellule, faisant de lui une sorte de " gène en promenade ". D'autre part la surface contient également des composants qui suscitent la réaction immunitaire chez l'organisme hôte, et qui sont attaqués par les anticorps neutralisants.

LES METHODES EPIDEMIOLOGIQUES

La part que prennent les virus dans la génèse d'une affection relève d'études épidémiologiques.

Sur l'ensemble des affections de l'appareil respiratoire, nous l'avons vu, 10% seulement sont dues aux bactéries, le reste est dû à des agents infectieux non bactériens, des virus pour la très grande majorité, et ce tout particulièrement chez l'enfant. Les syndromes infectieux ne cadrent plus très bien avec la pneumonie franche à pneumocoque ni avec la bronchopneumonie classique. Les lésions sont moins denses, plus polymorphes : c'est la pneumopathie atypique.

Il est certain que les techniques de détection des virus ne sont pas encore suffisamment efficaces. C'est probablement la raison pour laquelle les agents pathogènes jouent un plus grand rôle dans la maladie que celui qui nous est perceptible : "Il en est de l'action des virus comme des icebergs, on n'en voit qu'une bien faible partie" (112) ; d'où la fréquence des infections inapparentes qui l'emporte sur celle des manifestations patentes. Aujourd'hui encore, près de 40% des infections ne peuvent être élucidées du point de vue étiologique, alors qu'en 1961, au XVIIIème Congrès de l'Association des Pédiatres de langue française, les rapporteurs ne notaient que 25% de résultats positifs (96).

L'étude épidémiologique s'est tout d'abord limitée aux épisodes les plus spectaculaires des pandémies grippales et a dû se contenter de travailler sur le matériel très insuffisant qu'elle trouvait à sa portée. C'est ainsi qu'on a étudié la mortalité régionale ou nationale, puis l'absentéisme dans les écoles, dans les crèches, et la présence dans les services infantiles ; mais ces statistiques ne touchaient pas toute la population, loin de là. Ces travaux ont montré au moins que les infections des voies respiratoires, dans la plupart des pays tempérés, occupaient une place prépondérante parmi les causes générales de morbidité.

Un nombre considérable d'agents pathogènes viraux ont été isolés depuis, tout le problème de la propagation des infections prend un relief croissant. Bien des idées reçues se trouvent bouleversées au cours de ce processus. Cependant il reste encore beaucoup de chemin à parcourir, comme le montre le simple fait que le virus responsable ne peut être identifié dans bien des cas.

Les premières tentatives, assez grossières, d'analyse de la mortalité locale ou de dépouillement de statistiques limitées, ont fait place à des techniques plus raffinées et surtout plus utiles. Par exemple, l'enquête de morbidité, qui peut s'appliquer à la clientèle d'un ou plusieurs praticiens, ou à des collectivités plus ou moins captives, donc à une population plus large.

C'est ainsi que des populations entières ont été interrogées par des enquêteurs sur leurs maladies passées. Le défaut de cette méthode est qu'elle conduit à sous-estimer, ou à surestimer les troubles respiratoires , tant la mémoire, sinon l'interprétation des hommes, sont défaillantes.

Dans d'autres cas on a suivi un certain nombre de familles (adultes et enfants). Citons l'enquête des mille familles de Newcastle-on-Tyne, et celle de Cleveland (36) où 25.000 épisodes morbides de maladies ont été notés. Le type le plus souvent rencontré était constitué par les infections des voies respiratoires, particulièrement fréquent chez les plus jeunes membres de la famille, et souvent introduites par eux au foyer.

Quant aux populations isolées, on s'est intéressé non seulement aux pensionnaires d'écoles et d'orphelinats, mais aussi aux habitants d'îles éloignées comme le Spitzberg, l'île de Pâques, ou Tristan-da-Cunha (35).

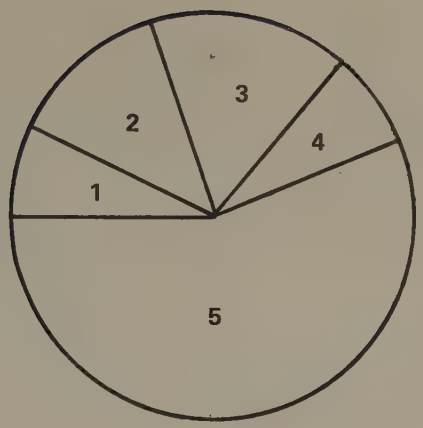
Tous ces travaux ont fait apparaître l'importance des contacts extérieurs dans l'introduction de l'infection et dans le déterminisme des modalités de propagation.

La méthode clinico-virologique s'est progressivement répandue de pays en pays et, fait remarquable, elle a permis de constater par exemple , que certains agents infectieux, identifiés pour la première fois aux Etats-Unis, se retrouvaient par la suite, avec une distribution très large, sur d' autres continents tels l'Europe et l' Asie.

Le bilan général est partout le même : le diagnostic de laboratoire, par isolement des virus ou par épreuves sérologiques, ne réussit que dans un peu plus de la moitié des cas. D'autre part, les microorganismes prédominants changent d'une année à l'autre.

C'est ainsi que le tableau épidémiologique général des maladies respiratoires chez l'enfant, qui était dominé par les adénovirus en 1961 et 1962, s'est modifié pour donner la vedette, en 1963 (77) aux virus grippaux A et B, suivis des virus paragrippaux. Depuis, les "idoles" sont à la fois le virus respiratoire syncytial et les virus paragrippaux, qui jouent un rôle alarmant dans l'étiologie des bronchiolites et des pneumonies, et qui semblent persister.

VIVELL et coll. (126) donnent une idée de cette évolution en passant en revue l'étiologie des maladies respiratoires chez des nourrissons de 4 à 18 mois en la portant sur un schéma :



Spectre étiologique de 1963/64 de la Clinique Infantile Universitaire de Fribourg en Brisgau.

1 - Grippe B,C, paragrippaux 1,2,3.
2 - Virus respiratoire syncytial
3 - Adénovirus
4 - Coxsackie A21, ECHO 28, Réovirus
5 - Inexpliqués 62,9%

L'étude épidémiologique des maladies respiratoires, en dehors des grandes pandémies grippales, est donc complexe (5-28-121).

Certes, leur caractère saisonnier est bien établi : le nombre de cas observés est maximum dans la période comprise entre octobre et avril. L' étude de WILDER (128) est particulièrement démonstrative à cet égard. Mais à l'intérieur de cette période se succèdent, comme le souligne STUART HARRIS (121), une série de vagues et de creux.

La température extérieure joue un rôle certain, mais également le degré d'humidité de l'air (124).

Certains facteurs dus aux agents viraux eux-mêmes, s'ajoutent à ceux dus aux hôtes récepteurs. La concentration géographique humaine, l'existence de tares éventuelles, les facteurs immunologiques, interviennent aussi pour modifier l'aspect épidémiologique.

Par ailleurs, le nombre élevé des différents virus isolés chez les malades atteints d'affection respiratoire impose de nombreuses investigations pour préciser le rôle pathogène de chacun de ces agents.

En effet, il ne suffit pas d'isoler et d'identifier un germe pathogène dans un prélèvement pris sur l'homme. Il faut aussi prouver que ce germe est capable de provoquer la maladie chez le sujet en bonne santé. Aucun modèle expérimental ne permet, aussi bien que le volontaire humain, d'apporter cette preuve.

Pour mettre en place les innombrables pièces du puzzle que représentent les maladies des voies respiratoires, les cliniciens et les hommes de laboratoire ont conjugué leurs efforts, identifiant les agents pathogènes, décrivant l'épidémiologie des symptômes et contrôlant leur apparition chez les sujets d'expérience. Ce faisant, ils nous amènent à reconnaître qu'il faut faire une nette distinction entre l'infection virale et la maladie.

En effet, l'une des difficultés de l'entreprise est que certains des virus que l'on peut isoler ne sont, en fait, que des "satellites" ou des compagnons de route, comme c'est le cas pour divers adénovirus et entérovirus. Quelques uns de ces derniers ont même pu être qualifiés d' "orphelins" cherchant une maladie pour les accueillir.

C'est ainsi que nous adoptons avec WARD (127) et GELFAND (51) certaines règles pour établir le rôle étiopathogénique d'un virus , règles qui sont, en quelque sorte, les classiques postulats de KOCH de la virologie :

1) Les mêmes agents pathogènes doivent être isolés en plusieurs occasions, de préférence au cours de petites épidémies de syndromes cliniques suffisamment caractéristiques et unimorphes.

2) L'isolement de ce type viral doit être beaucoup moins fréquent chez des témoins bien portants.

3) Les maladies doivent faire l'objet d'investigations sérologiques qui font la preuve de l'infection par l'ascension du taux des anticorps neutralisants spécifiques du virus isolé.

4) Le même syndrome clinique doit pouvoir être reproduit chez des volontaires.

5) Le virus isolé doit pouvoir être réisolé pour ne pas négliger l'existence de virus "de sortie".

6) Les recherches sérologiques doivent apporter la preuve de la réalité de l'infection provoquée par le virus expérimenté.

De plus, WARD souligne qu'il est souhaitable de réunir deux autres critères :

1. Démontrer que les symptômes cliniques présentés par les volontaires sont en rapport avec le degré d'immunité antérieure : la quantité de virus nécessaire au développement de l'infection doit être inversement proportionnelle au taux initial des anticorps neutralisants.

2. Enfin, préparer un vaccin dont l'injection chez des volontaires sera suivie d'effets protecteurs, lors d'une inoculation d'épreuve du virus.

De tels critères du pouvoir pathogène d'un virus exigent donc, lorsque la législation permet des expérimentations suffisamment vastes sur des volontaires pour prêter à des études statistiques valables, des recherches longues et difficiles qui ne peuvent être le fait que d'équipes et de laboratoires de recherches virologiques entraînés et suffisamment équipés.

En pratique courante, les premières règles seules peuvent suffir à réunir un faisceau de présomptions suffisantes pour avoir valeur de preuves et de certitude pratique sur l'étiologie virale d'une maladie donnée.

Sur ces bases de très nombreuses études ont été faites au cours des quinze dernières années (10-17-46-61-75-118) et on note de nombreuses publications d'isolement de un ou plusieurs virus, et des études sérologiques systématiques sur les recherches d'anticorps vis à vis d'un agent donné dans une population donnée.

Les statistiques publiées sont en général de deux sortes :

- ou, à partir d'un virus donné sont présentés les syndromes cliniques observés,

- ou, à l'occasion d'un tableau clinique donné sont indiqués les différents agents mis en cause.

Soulignons encore une fois l'extrême variation, selon le lieu et le temps, des résultats fournis.

La virologie moderne permet de simplifier partiellement la pathologie respiratoire en établissant une certaine correspondance entre quelques grands syndromes cliniques et quelques groupes de virus, cela par un effort considérable entrepris dans le but d'établir de nouveaux concepts dégagés des observations traditionnelles.

Rappelons encore deux notions essentielles :

- d'une part, le fait qu'un même virus peut être à l'origine de maladies dont la sévérité et l'étendue peuvent varier considérablement d'un sujet à l'autre,

- d'autre part, sachant que la réinfection par les virus respiratoires est fréquente, il semble logique que la réaction de l'organisme soit différente lors de la primo-infection, et au cours de la première ou deuxième réinfection.

Les chercheurs se heurtent encore à une autre difficulté du fait qu'un grand nombre de virus très différents les uns des autres, produisent des symptômes fort peu distincts car les modalités réactionnelles de l'appareil respiratoire aux agressions demeurent assez limitées, et, en dernière analyse, comme le fait remarquer STUART HARRIS (121) : "Il est peut-être heureux que nous n'ayons pas des maladies différentes à opposer à un nombre aussi important de virus différents".

--ooOoo--

DEUXIEME PARTIE

NOTIONS ESSENTIELLES

SUR LES AGENTS RESPONSABLES

LES VIRUS ET MICROORGANISMES RESPONSABLES

Il y a seulement un peu plus de 30 ans, la seule maladie des voies respiratoires que l'on attribuait à un virus était la grippe.

Aujourd'hui on a découvert des agents pathogènes nouveaux et la série n'est pas close puisque l'étude soigneuse d'une épidémie se solde souvent par l'isolement d'un agent inconnu jusqu'alors, identifiable dans plus de la moitié des cas.

Du point de vue étiologique, la plupart des maladies virales, en particulier chez l'enfant, sont susceptibles de s'accompagner, au cours de leur évolution, d'un syndrome respiratoire ; toutefois nous limitons notre étude aux infections à virus qui présentent un tropisme, sinon exclusif, du moins électif pour le tractus respiratoire inférieur, et ayant une large diffusion.

Nous éliminerons donc les agents :

- de la rubéole,
- de la varicelle et du zona,
- de la variole et de la vaccine,
- des oreillons,
- de la maladie herpétique,
- de l'hépatite infectieuse ,
- de la chorioméningite lymphocytaire d' ARMSTRONG ET LILLIE,
- de la poliomyélite,
- de la lymphocytose aiguë épidémique de CARL SMITH,
- de la maladie des inclusions cytomégaliques,
- du syndrome de STEVENS JOHNSON,

et nous nous permettons ainsi de résumer dans le tableau I (voir page 17) , non seulement les virus infectieux à affinité respiratoire (comme le propose CHANOCK (21)), mais encore certains agents susceptibles d'entraîner fréquemment des manifestations basses des voies respiratoires chez l'enfant et le nourrisson.

Les familles de virus ainsi incriminées ont été cataloguées par un certain nombre d'auteurs et particulièrement par CHANOCK et coll.(21). Ces auteurs comptent trois principales familles, plus un germe : le mycoplasme, pris d'abord pour un virus authentique, mais désormais considéré comme distinct dans la mesure où il se cultive sur un milieu acellulaire. Nous nous permettons d'y ajouter un membre du groupe bedsonia (ornithose psittacose), une rickettsie (rickettsia burneti), et quelques autres virus ou agents, cela pour les raisons que nous avons déjà indiquées plus haut.

Les trois familles auxquelles nous venons de faire allusion sont celles des myxovirus, des adénovirus, et des picornavirus.

- La première doit son nom à son affinité pour les muqueuses,

- la deuxième, à son affinité pour le tissu lymphoïde,

- la troisième a vu son nom formé par une combinaison du préfixe "pico", qui fait allusion à leur petite taille, et des lettres "rna", qui indiquent que leur nucléoprotéine contient de l'acide ribonucléique (désigné en anglais par l'abréviation RNA),

tandis que le groupe bedsonia et la rickettsia burneti doivent leurs noms à leurs "découvreurs".

TABLEAU I

- Les virus associés à des infections respiratoires basses :

GROUPES	SOUS GROUPES ou SEROTYPES
Myxovirus	- Influenzae A et B - Parainfluenzae 1, 2, 3. - Virus respiratoire syncytial - Virus de la rougeole
Adénovirus	- Types principaux 1 à 7, 14, 21.
Picornavirus	- Entérovirus à affinité respiratoire basse . Coxsackie A 21 . ECHO 2, 6, 9, 11, 20. - Rhinovirus (dont l'ex ECHO 28) - Réovirus (dont l'ex ECHO 10)

- Microorganismes, distincts des virus, associés à des infections respiratoires basses :

Mycoplasmes	- Mycoplasme pneumoniae (agent de EATON)
Bedsonia (ex Myagawanella)	- Psittacose - Ornithose
Rickettsies	- Rickettsia burneti
Neo-rickettsies	

I - LES VIRUS

A - LES MYXOVIRUS

Cette famille comprend les virus de la grippe, les virus paragrippaux, le virus respiratoire syncytial, et le virus de la rougeole.

Les virus de la grippe sont légèrement plus petits que les autres (80-120 millimicrons, contre 100-300 millimicrons), mais toute la famille possède une nucléoprotéine centrale à symétrie hélicoïdale, et contient de l'acide ribonucléique. Tous sont acidolabiles et stables à -70°C.

La microscopie électronique montre que les myxovirus peuvent être sphériques, filamenteux ou pléomorphes. Ils possèdent un antigène H ou Hémagglutinant (sauf le virus respiratoire syncytial) dans leur enveloppe (agglutinant les hématies de poulet en particulier) et un antigène S ou Soluble contenant de l'acide ribonucléique, qui peut être mis en évidence par les réactions de fixation du complément.

La technique de coloration négative pour le microscope électronique permet de voir plus facilement les détails intimes de la morphologie des virus. Il est donc désormais possible de diviser le groupe des myxovirus d'après la taille et la forme, l'aspect des projections sur la surface, et les dimensions de la nucléoprotéine.

On sépare ainsi :

- d'une part les virus de la grippe (Influenzae A et B)
- d'autre part, les virus parainfluenzae (types 1,2,3), le virus respiratoire syncytial, et le virus de la rougeole.

Etudions plus spécialement le virus grippal pour avoir une idée d'ensemble des caractères physiques, chimiques et biologiques des virus de cette famille.

Le virus grippal typique a une partie centrale relativement petite, et une enveloppe protéique plus grande contenant des lipides et présentant à la surface des spicules qui semblent servir de points de fixation pour les anticorps et pour les cellules.

APOSTOLOV et FLEWETT (4), sur des microphotographies de virus grippaux, font observer que le noyau nucléoprotéique des myxovirus semble organisé en un ensemble de barres parallèles rigides qui ressemble à un double filament formant une hélice unique. Cette particularité est plus aisément reconnaissable chez les virus paragrippaux.

Après avoir cultivé les souches A2, B et C du virus grippal sur l'embryon de poulet, les avoir soumises à une coloration négative au tungstoborate de potassium, et les avoir examinées sous un grossissement de 50.000 à 125.000 fois, ces mêmes auteurs observent une disposition hélicoïdale de barres parallèles dont chacune contient 6, 12, ou 18 unités . Les spires présentent un diamètre remarquablement constant de 600 A°.

Tout comme ces chercheurs britanniques, LOVAS et TAKATSY de Budapest (81) font des observations analogues sur des virus A1, et y reconnaissent des filaments parallèles.

L'analyse chimique montre que les virus grippaux contiennent moins de 1% d'acide ribonucléique. LAVER, de Camberra (72) s'est efforcé récemment de déterminer les protéines qui constituent le reste de la substance d'un virus A. Pour cela, il a dissocié les particules virales à l'aide de dodécyle-sulfate de sodium. Il a séparé ainsi trois fractions , dont l'une est sans doute à l'origine du pouvoir hémagglutinant de ce groupe de virus, et une autre pourrait constituer l'antigène soluble interne que l'on retrouve dans toutes les souches.A. En modifiant sa composition peptidique, la première de ces trois fractions donne peut être naissance aux variétés d'antigènes externes spécifiques de souche, qui apparaissent avec une netteté particulière dans les virus A1 et A2.

C'est par le diamètre plus étroit de la double hélice (9 millimicrons contre 18) de ses protéines ribonucléiques que le groupe des virus grippaux se distingue des autres membres de la famille des myxovirus, c'est à dire des virus paragrippaux et du virus respiratoire syncytial ; alors que le virus de la rougeole semble avoir un constituant interne disposé en couches concentriques comme en "pelure d'oignon".

Alors que les virus grippaux se multiplient dans l'oeuf embryonné (dans la cavité amniotique en particulier), les autres membres du groupe préfèrent les cultures cellulaires et y forment des syncytiums et eux seuls entraînent la formation d'inclusions éosinophiles cytoplasmiques ou nucléaires.

B - LES ADENOVIRUS

Le virus est découvert par ROWE (109) en 1953, à partir de fragments d'amygdales prélevés au cours d'interventions chirurgicales. La présence du virus n'est révélée que par la mise en culture des cellules amygdaliennes.

En 1954, HILLEMANN et WERNER (59) isolent au cours d'infections respiratoires aiguës chez de jeunes recrues de l'armée américaine, le virus respiratoire syncytial 67.

En 1956, sous l'impulsion d' ENDERS (45) le terme Adénovirus est proposé pour la désignation de ce groupe de virus, en remplacement de virus APC (Adéno-pharyngo-conjonctivaux).

On connait actuellement 46 sérotypes, dont 28 ont été isolés et identifiés chez l'homme. Mais peu d'entre eux semblent posséder un pouvoir pathogène.

KASEL et coll. (69-69a) après avoir étudié la réponse anticorps de volontaires infectés ou immunisés par des adénovirus, estiment que pour les 28 sérotypes, on peut se contenter de trois groupes immunologiques de sérotypes, et que de ce fait, on peut fabriquer des vaccins efficaces à partir de représentants de ces trois grands groupes.

Notons sur le plan du diagnostic biologique, que les 28 sérotypes possèdent un antigène de fixation de complément qui est commun à l'ensemble du groupe.

Il s'agit d'un virus dont le diamètre est en moyenne de 65 millimicrons, il est donc plus petit que les myxovirus et sa nucléoprotéine, à symétrie cubique, contient de l'acide désoxyribonucléique (ADN).

La particule a une forme polyédrique arrondie. On admet que la configuration est celle d'un icosaèdre régulier, c'est à dire d'un solide ayant 20 surfaces planes. La couche protectrice, ou capside, comprend 252 éléments ou capsomères. Ici encore la quantité d'acide nucléique est faible, ne dépassant pas 13% des protéines totales.

Parmi les trois groupes d'antigènes fixant le complément, l'un d'entre eux ne contient pas d'acide désoxyribonucléique et semble être à l'origine de l'effet cytopathogène précoce. Ainsi les altérations cellulaires peuvent survenir en l'absence de multiplication du virus. En culture cellulaire, elles ont une physionomie très caractéristique : toutes les cellules

commencent par s'agglomérer et se détachent des parois du tube, en second lieu leur noyau présente une masse centrale sombre qui contient de l'acide désoxyribonucléique. Tout au contraire, les myxovirus font prendre aux cellules une forme arrondie, ne les agglomèrent pas, et mûrissent à leur surface sans atteindre le noyau.

Les adénovirus semblent provoquer des infections latentes, car on en a trouvés de vivants dans le tissu lymphoide de sujets apparemment en bonne santé. A cet égard ils ressemblent au virus de l'herpès simplex, qui reste dans les téguments et connaît à l'occasion un regain d'activité. Cependant on ne sait pas si les adénovirus sont également capables de provoquer des flambées soudaines.

Rappelons enfin que TRENTIN (122), le premier, démontre le pouvoir oncogène d'un virus d'origine humaine en établissant que l' adénovirus du type 12 peut provoquer une transformation maligne chez l'animal. On connaît depuis peu ce pouvoir oncogène ; HILLEMANN et coll. (60) font la démonstration de ce pouvoir avec le virus du polyome et le virus vacuolisant ou SV40, dont la structure est voisine des adénovirus, mais dont l' origine n'est pas humaine.

Depuis lors on a constaté que deux autres types, le type 18 (62) et le type 7 (53), sont capables de faire apparaître des tumeurs malignes chez le hamster, mais, dans tous les cas, l'effet cancérogène ne s'observe que si l'inoculation est faite chez les animaux nouveau-nés qui n'ont pas encore acquis de compétence immunologique et de plus, il peut être bloqué par un immunosérum spécifique de type. Jusqu'ici aucune preuve n'est apportée du rôle éventuel des adénovirus dans le déterminisme de néoformations chez l'homme (38-84).

C - LES PICORNAVIRUS.

Notons d'emblée que ce groupe de virus entre pour une faible part dans une étude sur les affections basses de l'appareil respiratoire, mais sans ignorer qu'il joue un rôle important dans les affections des voies respiratoires supérieures.

Notons encore que le comité des Entérovirus de 1963 (25 - 93) a pris la décision de partager les picornavirus en deux groupes :

- Le premier groupe nommé ENTEROVIRUS, comprend : les poliovirus, les virus Coxsackie, et les virus ECHO (Enteric Cytopathogenic Human Orphans),

- Le deuxième groupe ne comprend que les RHINOVIRUS (dont on compte 80 sérotypes à l'heure actuelle).

Il s'agit de virus de petite taille, qui ne dépassent pas 20 à 30 millimicrons, qui contiennent de l'acide ribonucléique, mais ne contiennent pas de lipides. Ils ressemblent aux adénovirus en ce sens qu'ils ont une forme polyédrique arrondie ; il s'agit ici, soit d'un icosaèdre, soit d'un triacontaèdre, c'est-à-dire d'un solide ayant 30 surfaces planes. Par contre, le nombre de leurs capsomères est réduit : 32, contre 252 pour les adénovirus. L'acide nucléique de toute la famille, comme celui des adénovirus, a fait l'objet de travaux pour tâcher de préciser sa disposition à l'intérieur de la particule virale. A ce sujet on n'a encore que des présomptions (21).

Un des caractères biophysiques qui séparent les entérovirus des rhinovirus, est leur stabilité à l'acide et aux agents physiques. Alors que les entérovirus sont trouvés dans l'intestin et dans les selles aussi bien que dans le pharynx (d'où leur nom), les rhinovirus, étant acido-labiles , sont détruits lors de leur passage dans l'estomac.

Les picornavirus se multiplient dans le cytoplasme des cellules, et non dans le noyau cellulaire, comme les adénovirus. Les cellules atteintes prennent une forme ovoïde, deviennent réfringentes, présentent des inclusions intracytoplasmiques éosinophiles, et les noyaux sont rejetés à la périphérie.

Parmi les entérovirus, nous retenons les virus ECHO, types 2, 6,9,11 et 20, qui seuls, paraissent devoir figurer ici (82-98), et le virus Coxsackie A 21 (ex virus Coe), depuis que l'on admet que le virus isolé par LAVILLAUREIX et coll. (73) au cours d'une épidémie de broncho - pneumonie du nourrisson, est un virus Coxsackie A 21.

Quant aux rhinovirus, ils peuvent être parfois à l'origine de laryngotrachéites fébriles (116) et de bronchites aiguës (119), mais le plus souvent ils sont cause du rhume banal.

Enfin nous retenons encore les réovirus (ex ECHO 10) susceptibles d'entraîner des pneumopathies chez l'enfant (43). Nous les rangeons ici en raison de leur affectation initiale, bien que depuis SABIN (110) on les range dans un groupe à part. Il s'agit d'un virus ayant les mêmes caractères de résistance que les entérovirus, mais dont la taille est plus grande (70 millimicrons contre 30), la capside possède 92 capsomères contre 32, et dont l'effet cytopathogène qu'il détermine en cultures cellulaires est tout à fait différent de celui des entérovirus. Enfin, ce virus est pathogène pour le souriceau nouveau-né. On en distingue trois types sérologiques.

II - LES MICROORGANISMES, DISTINCTS DES VIRUS.

A - MYCOPLASMA PNEUMONIAE

La notion de pneumopathie atypique apparaît en 1938 avec REIMANN (103). En 1943, PETERSON (97) et TURNER (123), observent chez un certain nombre de porteurs de cette affection l'apparition d'agglutinines à froid dans le sérum.

En 1944, EATON (42) isole un microorganisme chez des porteurs de pneumopathies atypiques avec agglutinines à froid. Il l'inocule à la cavité amniotique de l'oeuf incubé et réalise des pneumopathies expérimentales chez le rat et le hamster.

Mais ce n'est qu'en 1957 que LIU (80), par la technique de l'immunofluorescence, a montré la présence de l'agent pathogène dans l'épithélium bronchique de l'embryon.

On sait maintenant, grâce à MARMION (85-86), que ce microorganisme ressemble à d'autres, isolés voici près de 70 ans par NOCARD et ROUX (92), dans la péripneumonie des bovidés. Ce microbe et d'autres, isolés par la suite, furent désignés sous le nom de P.P.L.O., sigle de l'expression "pleuro-pneumonia like organisms", et constituent le germe Mycoplasma. Mais seule la souche Mycoplasma pneumoniae est capable de provoquer une affection respiratoire chez l'homme.

Il occupe une position intermédiaire entre les virus et les bactéries. Ses faibles dimensions (150 à 200 millimicrons) lui permettent de passer à travers des filtres très fins, et comme les bactéries, il peut se multiplier sur des milieux exempts de cellules vivantes. Il ne possède pas de membrane cellulaire rigide, mais une simple membrane qui le rend fragile et pléomorphe, et lui permet ainsi de se présenter sous la forme de granules, de sphères, d'anneaux ou de filaments.

Les méthodes d'isolement et de culture rejoignent les méthodes de la bactériologie classique.

B - LES AGENTS DE L'ORNITHOSE ET DE LA PSITTACOSE.

C'est à RITTER (107) que revient le mérite d'avoir, en 1879, attribué à des perroquets que l'on a débarqués à Hambourg, la responsabilité d'une pneumopathie aiguë observée en Suisse.

En 1892, DUBIEF (39) relate une épidémie de cette maladie survenue à Paris. Afin d'en souligner l'origine, MORANGE (89), propose en 1895 le nom de psittacose pour désigner cette affection.

Depuis de nombreuses observations ont été faites d'où il ressort qu'il existe une grande diversité de réservoirs à virus, et ce, dans le monde entier. On les classe en quatre groupes :

- les psittacidés, les plus anciennement connus ,
- les oiseaux migrateurs : c'est la maladie des îles Féroé (101)
- les pigeons urbains,
- les élevages d'oiseaux domestiques : canards, dindons , poulets.

On sait que 98 espèces d'oiseaux, dont 57 psittacidés (7) , peuvent être infectés et peuvent contaminer l'homme, soit directement (morsure de perroquet classique mais rare), soit indirectement par des produits souillés par les sécrétions bronchopulmonaires ou par les déjections virulentes de ces volatiles.

MEYER propose, en 1942 (88) d'appeler Ornithose, les manifestations diverses, souvent bénignes, observées chez l'homme à la suite de contacts avec des oiseaux très divers, et de réserver le nom de Psittacose à la maladie aiguë, souvent grave, transmise par les psittacidés.

C'est en 1930 que BEDSON et WESTERN (9) découvrent l'agent responsable. Il s'agit d'un microorganisme de 200 à 350 millimicrons de diamètre, visible au microscope ordinaire, dans les cellules du système réticuloendothélial, colorable au Giemsa.

Cet agent est détruit par la chaleur et les rayons ultra violets. Il contient à la fois de l'acide désoxyribonucléique et de l'acide ribonucléique ; l'antigène global pouvant servir à la réaction de fixation du complément est une substance rappelant les antigènes bactériens. Il se cultive exclusivement dans l'oeuf de poule embryonné. Après 6 jours à 34°C, on observe de très nombreux éléments intra et extracellulaires basophiles, mis en évidence par la coloration de Giemsa.

Sa grande taille, sa composition chimique et antigénique, ses affinités tinctoriales, l'éloignent des vrais virus. On l'a d'abord rapproché des rickettsies. Mais il n'existe pas d'arthropode, hôte intermédiaire, de cet agent comme on en trouve pour les rickettsies. Un dernier caractère le différencie des virus, c'est sa sensibilité aux antibiotiques.

Ainsi l'agent de l'ornithose et de la psittacose, et tous ceux qui s'en rapprochent, forment une famille microbiologique à part, située entre virus et rickettsies, celle des BEDSONIA.

C - LES RICKETTSIES.

Visibles au microscope ordinaire, donc se rapprochant des germes figurés habituels, les rickettsies s'en distinguent par un caractère essentiel : elles ne se reproduisent jamais en dehors des cellules vivantes, tout comme les virus.

D'une taille de 300 à 500 millimicrons, les rickettsies présentent une structure complexe. Elles contiennent les deux acides nucléiques, (acide ribonucléique et acide désoxyribonucléique) et des constituants protéiques, lipidiques, glucidiques, et sont colorables au Giemsa. Elles sont très pléomorphes et possèdent une double, ou parfois même une triple membrane qui peut être digérée par du lysozyme, mais pas par la trypsine (106).

Elles se cultivent dans le sac vitellin de l'oeuf embryonné et sont détruites en eau distillée et eau physiologique, par les antiseptiques habituels.

Parmi les rickettsies humaines, la rickettsia burneti, agent de la fièvre Q nous intéresse plus particulièrement ici.

La fièvre Q est reconnue pour la première fois comme une entité clinique par DERRICK en 1937 (34) au cours d'une épidémie de maladie fébrile parmi les travailleurs des abattoirs de Brisbane en Australie, en 1935. Il la nomme "fièvre Q" (Q pour question ; mais il est classique d'attribuer la lettre Q au nom de Queensland). Il isole l'agent à partir du sang et des urines des 9 sujets infectés, et la passe sur le cobaye, qui contracte la maladie.

En 1939, il le nomme Rickettsia Burneti, après que BURNET l'ait identifié comme étant une rickettsie.

Les autres rickettsies ne provoquent que tout à fait exceptionnellement des manifestations bronchopulmonaires.

D - LES NEO-RICKETTSIES.

On distingue un nouveau groupe de corpuscules auxquels GIROUD a proposé de donner une autonomie (54). Ces corpuscules ne rentrent dans aucune classe.

En effet, cet auteur remarque que des sérums de malades réagissent à la fois avec l'antigène de la psittacose, et avec ceux de la Rickettsia Conori. Deux raisons peuvent être invoquées à l'origine de cette constatation : ou il existe un antigène commun entre les deux agents différents, ou un nouvel agent pathogène est en cause.

GIROUD et JADIN (55) ont réussi à isoler un élément virulent arrondi, de 200 à 300 millimicrons, dont le parasitisme est identique à celui des rickettsies, mais qui, par sa taille et son pouvoir pathogène, semble devoir être rangé dans le groupe du virus de la psittacose.

--ooOoo--

T R O I S I E M E P A R T I E

ETUDES CLINIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES

RESULTATS PRATIQUES

E T U D E C L I N I Q U E

L'étude clinique des maladies à virus des voies respiratoires se prête mal à des descriptions schématiques de syndromes bien définis.

Ainsi, en 1933, après les travaux de SMITH, ANDREWES, et LAIDLAW (115) sur le virus de la grippe humaine, on distingue deux grandes catégories de maladies aiguës des voies respiratoires : la grippe et le reste.

Ce "reste", désigné par des appellations vagues, apparaît pourtant comme très composite. Mais l'espoir d'associer un agent causal à chaque état clinique déterminé, comme on a pu le faire pour la grippe épidémique, s'est révélé illusoire.

A l'heure actuelle, il apparaît que chacun de ces états cliniques est en réalité un syndrome, et qu'on peut mettre toute une variété de germes pathogènes en regard de chacun d'eux.

On peut cependant trouver un certain réconfort dans le fait que tel groupe déterminé de virus prend une part proportionnellement plus importante que les autres dans l'étiologie de chaque syndrome.

Sur le vu des particularités cliniques, on peut donc dire qu'une certaine épidémie ou série de cas, est plus probablement due à un groupe de virus qu'à un autre.

Le diagramme ci-après illustre cette situation : la largeur de chaque bande représente la part de responsabilité que l'on peut attribuer au virus correspondant dans la morbidité respiratoire en Grande-Bretagne (119).

Trachéo-laryngobronchite suffocante des jeunes enfants	Para Influenzae 1,2,3,4.	ECHO 11	Grippe A	
Bronchites aiguës (enfants)	Rhinovirus ECHO 28	Virus resp. syncytial	Para Infl.	Agent d'Eaton	Grippe
Bronchiolite aiguë (nourrissons)	virus respiratoire syncytial	Para Infl.	Grippe A, B	Eaton
Pneumonie atypique	Agent d'Eaton	Adeno virus	Psittacose	Fièvre Q
Pneumonie	Bactérienne secondaire	PPLO Eaton	grippe A. B	Adeno	Para Infl.

Enfin n'oublions pas que la distinction entre localisations hautes, aux voies aériennes supérieures, et localisations basses, broncho-pulmonaires, est assez artificielle car des signes pulmonaires par exemple, peuvent être marqués à la radiologie dans un certain nombre de cas au cours d'affections paraissant parfaitement localisées, telles des rhinopharyngites banales (16). En fait, l'arbre respiratoire forme un tout vis-à-vis de l'agression bactérienne aussi bien que virale.

Pour éviter cependant l'étude d'atteintes particulièrement bénignes, et n'imposant guère d'investigations complètes, nous nous limitons ici aux localisations basses du tractus respiratoire, en prenant le larynx comme limite anatomique, tout en sachant ce que cette distinction a d'artificiel.

Devant l'absence d'une nosologie étiologique définie, adoptons avec BRETON (16) une nosologie séméiologique simple, et distinguons les affections respiratoires à formes peu dyspnéisantes et dyspnéisantes.

I - LES AFFECTIONS PEU DYSPNEISANTES.

1°) DEFINITION :

Elle est à la fois clinique et radiologique.

L'existence de signes fonctionnels - où domine la toux - et de signes physiques - stéthacoustiques - peut témoigner d'une atteinte pulmonaire. L'examen radiologique vient objectiver la localisation. Ces deux éléments peuvent aller de pair, ce qui est le cas habituel, ou être dissociés : la découverte d'une image anormale contrastant avec une séméiologie physique très pauvre n'est pas exceptionnelle, l'inverse est possible quoique plus rarement.

2°) ETUDE CLINIQUE :

Les tableaux cliniques diffèrent peu, qu'il s'agisse d'enfants ou d'adultes. Mais ce type d'atteinte se rencontre plus particulièrement chez les enfants au début de l'âge scolaire, de 6 à 10 ans.

Après une incubation silencieuse de 3 à 15 jours, la période de début est marquée en général par une atteinte des voies respiratoires supérieures : simple rhinopharyngite congestive, non purulente, avec hyperthermie brusque ou rapidement progressive, et signes généraux peu alarmants. Peuvent se surajouter, ou être isolés, une conjonctivite ou des manifestations abdominales, digestives, pseudo-appendiculaires ou encore cardiovasculaires, voire parfois des signes méningés discrets ou des convulsions, chez le jeune enfant.

Bientôt apparaît la toux - symptôme majeur - qui, le plus souvent, constitue le premier signe apparent. Sèche, de caractère irritatif, souvent intense, impérieuse, quinteuse parfois, elle est d'autant plus pénible que l'enfant est plus âgé, pouvant même entraîner des vomissements. Elle peut s'accompagner d'une dyspnée sans caractère de gravité. Surtout, elle persiste tout au long de l'affection.

Au cours de la période d'état, les signes généraux s'amendent rapidement. Le plateau thermique persiste pendant 3 à 5 jours, puis va chuter brutalement en 24 heures, ou par paliers, en 2 ou 3 jours.

L'examen physique permet d'individualiser grossièrement trois schémas :

- une bronchite aiguë avec de gros ronchus généralisés aux deux champs pulmonaires, ou des râles plus fins, disséminés.

  Ces signes sont les plus fréquents - environ 60% des cas -.

- une pneumopathie localisée avec un foyer discret, souvent difficile à repérer parce que peu étendu et labile.

  C'est ici que nous rencontrons les pneumopathies atypiques -environ 30% des cas- .

- enfin, l'examen physique peut pratiquement ne rien révéler. Il s'agit de formes cliniquement inaudibles ; tout au plus remarque t-on une respiration légèrement humée -10% des cas environ- .

3°) ETUDE RADIOLOGIQUE :

L'examen radiologique va objectiver des anomalies apparaissant précocement : dans 80% des cas dès le 2° jour, elles peuvent même précéder les signes physiques. Les constatations radiologiques sont très variables. Elles peuvent avec JEUNE (63) être groupées schématiquement en 6 tableaux :

1. Majorations hilaires simples (12 à 15% des cas).

2. Aspects hilifuges (25 à 30% des cas).

   Ils correspondent aux majorations hilaires signalées, accompagnées d'une accentuation de la trame broncho-vasculaire tendant à gagner les bases pour réaliser les images hiliobasales de GLANZMANN.

   Ces images sont, dans la règle, bilatérales, presque toujours symétriques, d'intensité variable.

3. Images réticulées (12% des cas).

4. Infiltrats (10% des cas environ).

   Ils apparaissent variables en nombre, en topographie, et en dimensions. Leurs bords sont flous et ils apparaissent en général indépendants de la segmentation pulmonaire. Ils sont volontiers migrateurs.

5. Images segmentaires (40% des cas environ).

   Leur topographie est variable, cependant elles sont le plus souvent situées dans le lobe supérieur du poumon. Leur intensité est en général discrète : leur densité est en effet modérée mais elles sont homogènes. Elles sont moins évocatrices d'une infection virale, et la majorité des auteurs admet souvent à l'heure actuelle qu' elles correspondent à une surinfection bactérienne.

6. Images pleurales (5 à 10% des cas).

   Il s'agit le plus souvent d'une très discrète réaction pleurale apparaissant sous forme d'un épaississement scissural ou du comblement d'un cul-de-sac, mais il peut exister un épanchement dû le plus souvent à un liquide sérofibrineux, lymphocytaire, beaucoup plus

rarement hémorragique, avec ou sans éosinophilie. Dans une série d'affections dues aux adénovirus seuls, ROUMAGNOUX (108) note davantage d'images pleurales, puisqu'il en rencontre 27 sur 65 observations.

4°) EVOLUTION :

En dehors des cas de surinfections bactériennes devenues plus rares, sauf au cours des pandémies grippales, l'évolution clinique et radiologique des affections peu dyspnéisantes de l'enfant est habituellement courte et bénigne.

Mais des aspects évolutifs particuliers méritent de retenir l'attention :

1. Des formes compliquées, par l'existence de manifestations cliniques d'une extrême diversité, s'associent aux signes broncho-pulmonaires. Elles peuvent survenir à des moments très divers de l'évolution, et lorsqu'elles sont précoces, sont susceptibles de masquer la séméiologie habituelle.

   Mais ce sont pourtant elles qui, parfois, peuvent orienter le clinicien, dans une certaine mesure, vers une étiologie virale plus précise par l'affinité tissulaire de certains virus.

   C'est ainsi que des manifestations cardiaques, rénales, hépatiques, digestives, sanguines, ou cutanées, ont été signalées. Mais ce sont essentiellement des troubles nerveux qui sont rencontrés chez l'enfant.

2. Des formes à rechutes caractérisées en général par des troubles de la ventilation survenant par éclipses dues, en fait, à la persistance de l'inflammation bronchique.

3. Des formes subaiguës ou traînantes, dont l'aspect radiologique peut évoquer une tuberculose. Elles semblent cependant plus rares actuellement.

4. Des formes associées à une tuberculose initiale en activité, ou stabilisée.

Parmi les principaux syndromes pulmonaires peu dyspnéisants qui reconnaissent le plus fréquemment une étiologie virale, voyons plus particulièrement les bronchites aiguës et les pneumopathies atypiques.

A - LES BRONCHITES AIGUES.

De nombreux auteurs (68-99) ont mis leur réalité en doute et par là même, leur définition. Car si on entend par bronchite une affection qui, dès son début, touche la bronche et la bronche seule, alors elle n'existe pas.

En effet, les bronches sont un lieu de passage : elles conduisent l'air du nez (ou de la bouche) jusqu'aux poumons.

Les causes morbiformes leur arrivent par voie descendante ou par voie ascendante : la maladie se propageant par contiguité ; on comprend alors que la bronchite soit associée à une affection plus haute ou plus basse.

La maladie peut aussi être apportée aux bronches par le sang : la bronchite est alors associée à une maladie générale.

C'est pourquoi l'on parle actuellement de bronchite aiguë, non comme maladie autonome, mais comme un syndrome.

Il est entendu qu'ici nous ne parlerons que des affections reconnaissant une étiologie infectieuse et plus particulièrement virale.

Le syndrome bronchitique comprend 4 éléments :

1) la toux avec les douleurs qu'elle entraîne,
2) l'expectoration ,
3) la présence dans la lumière bronchique d'une sécrétion anormale,
4) l'absence de tout signe pathologique patent dans le parenchyme pulmonaire.

1) La toux : elle est pratiquement toujours présente, à la longue elle peut entraîner des douleurs costales et épigastriques. Elle est souvent émétisante chez l'enfant.

Le malade a, dans la gorge ou en arrière du sternum, une sensation qu'on peut comparer, à l'image du malade de KNOCK, à un chatouillement ou à un gratouillement (les auteurs allemands parlent aussi de "kitzeln" et "kratzen")et il accuse l'une ou l'autre de ces sensations d'être l'excitant de la toux. Selon AMIEULLE (1) cette excitation est inconstante ; la toux est le phénomène terminal d'un réflexe dont la partie sensitive n'est généralement pas perçue et reste inconsciente : c'est ce qu'il appelle un réflexe décapité.

La toux au début de la bronchite est sèche. Ce n'est donc pas la présence de sécrétions abondantes qui cause la toux ; celle-ci est due à l'irritabilité de la muqueuse enflammée. L'expectoration apparaît dans un deuxième temps.

2) L'expectoration : chez l'enfant elle passe inaperçue, puisqu'il la déglutit jusqu'à l'âge de 7-8 ans. Bien entendu, la quantité de produits sécrétés est variable, comme est variable leur aspect ; on les retrouve dans les selles, d'où la nécessité, ici, de l'examen coprologique, pour la découverte de l'agent infectant.

3) Il y a longtemps qu'on nous a appris à reconnaître par l'auscultation, l'altération de la bronche. La muqueuse bronchique est enflammée, tuméfiée ; il en résulte que le bruit respiratoire perçu est modifié, plus ou moins. Selon que le calibre de la bronche est plus ou moins rétréci, le murmure habituel est plus rude ou plus faible, plus saccadé.

Quelquefois, il y a des râles sonores : ronchus provenant des grosses bronches, ou sibilances, provenant de bronches plus étroites ; ces bruits s'entendent lorsque la sécrétion est visqueuse. Si celle-ci est fluide, on a des râles humides, bulleux.

Par contre, si les râles sont fins, à fines bulles ou crépitants, il y a alors participation du parenchyme, et la bronchite cède le pas à la lésion pneumonique qui vient au premier plan pour le clinicien.

La percussion, dans la bronchite aiguë, reste normale.

4) Le quatrième élément du diagnostic de bronchite est l'absence de tout phénomène important dans le domaine du parenchyme pulmonaire.

C'est un élément négatif mais primordial : pas de râles crépitants, pas de matité, bien sûr ; mais aussi, pas de souffle tubaire, pas d'exagération, par la main appliquée sur le thorax, des vibrations vocales.

Aujourd'hui la palpation, la percussion et l'auscultation sont pratiquées avec moins de minutie et moins de conviction qu'autrefois, il faut bien l'avouer. C'est la radiologie qui s'est substituée à elles, et elle est devenue partie intégrante de l'examen.

Ainsi le syndrome bronchitique ne doit être admis que si la radiographie ne décèle pas d'altération importante du parenchyme.

Nous l'avons souligné au début de ce chapitre, la bronchite pure à seule composante bronchique, n'existe pas. Nous avons parlé de la bronchite segmentaire ainsi que de ce qu'on en pense actuellement, dans le chapitre de l'étude radiologique. Le catarrhe porte sur la totalité des voies respiratoires supérieures, si bien que l'on devrait parler ici de rhino-pharyngo-laryngo-trachéo-bronchite : c'est pour épargner de la place et de la peine que les auteurs se bornent à citer la bronchite, ou encore à visser ensemble deux ou trois de ces mots, citant en premier la partie anatomique la plus retentissante sur le plan clinique.

Dans cet exposé, nous avons, à dessein, séparé la pathologie visant le larynx du reste, en raison de sa composante dyspnéisante.

Quant à l'étiologie, le syndrome bronchitique reconnaît pratiquement tous les agents viraux cités au tableau I (voir page 17) mais les rhinovirus, le virus respiratoire syncytial, et le virus parainfluenzae 3 , forment la presque totalité des cas chez l'enfant.

B - LES PNEUMOPATHIES ATYPIQUES.

Le tableau clinique des pneumopathies atypiques est conforme à la description que nous avons donnée. On retrouve ici la toux, le plus souvent discrète, comme le signe majeur, et aussi la température modérée, le malaise général, les signes physiques stéthacoustiques discrets. On note ainsi une relative pauvreté séméiologique.

Pourtant certains faits peuvent évoquer le diagnostic , tels :

- le contraste souvent frappant entre la clinique, discrète, et les lésions radiologiques souvent importantes,
- la persistance de ces lésions pendant plusieurs semaines, alors que les signes cliniques ont complètement disparus,
- la présence d'images anormales lors d'un examen radiologique systématique et où les signes cliniques ont passés inaperçus. Le diagnostic est alors fait à postériori,
- l'évolution, dont la durée est en général plus longue que les pneumopathies bactériennes.

Il est classique d'associer les pneumopathies atypiques avec certaines données biologiques, comme les agglutinines froides, les agglutinines anti-streptocoque MG et même parfois les agglutinines anti-Gallus.

- l'agglutination froide :

C'est la propriété du sérum du malade d'agglutiner ses propres hématies et les hématies du même groupe sanguin, à basse température, c'est-à-dire entre 0°C et 7°C.

Ce phénomène est complètement réversible à partir de 25°C.

Elle apparaît du 7ème au 14ème jour, au maximum vers le 20ème jour ; elle décroit ensuite rapidement, pour disparaître avant deux mois. Donc il y a impossibilité de faire un diagnostic rétrospectif sur les agglutinines froides après ce délai.

Plus la maladie est sévère et plus l'augmentation est forte. Mais il n'y a pas de spécificité absolue. En effet, on retrouve cette propriété dans d'autres pneumopathies virales, mais aussi dans les anémies hémolytiques, certaines parasitoses et même dans certaines cirrhoses.

- l'agglutination anti-streptocoque MG :

C'est la propriété pour le sérum du malade d'agglutiner ses propres hématies en présence de streptocoque MG.

Cette propriété traduit surtout une parenté antigénique fortuite avec l'agent de EATON.

- l'agglutination anti-Gallus :

C'est la propriété pour le sérum du malade d'agglutiner les hématies de poule.

A partir de 1950, année de sa découverte, on a fondé beaucoup d'espoir sur cette agglutinine anti-Gallus, car elle semblait constituer un véritable anticorps anti-viral.

D'où, conséquence logique, son apparition dans le sang d ' un malade signait l'étiologie virale de la maladie. Elle a d'ailleurs fait l'objet d'une thèse à Lyon en 1955 (8).

Mais à l'heure actuelle on lui donne la même place qu'à l'agglutination froide et à l'agglutination anti-streptocoque MG. C'est-à-dire que l'on accorde peu de crédit à une seule réaction positive. Mais si ces trois réactions sont positives et si l'on est en présence d'une infection respiratoire, il y a forte suspicion d'une étiologie virale en général, et de la présence de l'agent de EATON en particulier.

Notons encore ici un virage temporaire des réactions sérologiques de la syphilis. C'est une sérologie dissociée. Sont positifs : le Kahn et les réactions d'hémolyse ; le VDRL, le Meinicke et les tests de floculation sont négatifs. Le Nelson est toujours négatif.

Il faut donc se souvenir que ces arguments biologiques sont précieux mais ne sont ni spécifiques, ni constants.

La certitude se fait, bien entendu, par la mise en évidence de l'agent et par les anticorps spécifiques.

Notons enfin que parmi les arguments biologiques d'orientation on a souvent parlé de la modification de l'hémogramme, de la vitesse de sédimentation, de l'examen de l'expectoration, ou plus exactement chez l'enfant, de l'aspiration bronchique éventuelle. On sait aussi les rapports que l'on a tenté de dégager entre les variations du protidogramme.

Ces éléments sont étudiés, parmi d'autres, dans un travail récent de notre Maître, le Professeur SACREZ, qui a tenté d'en tirer un pronostic quant à l'évolution des bronchopneumopathies aiguës de l'enfance (111).

II - LES AFFECTIONS DYSPNEISANTES.

Les affections aiguës dyspnéisantes sont des manifestations respiratoires d'origine infectieuse ayant comme trait commun une détresse respiratoire souvent marquée, de survenue brutale ou rapidement progressive.

C'est une pathologie propre à l'enfant, frappant essentiellement la première enfance, et dans la majorité des cas le premier semestre de la vie, sans pour cela être strictement limitée à cette tranche d'âge.

Ici nous pouvons ranger les bronchiolites et les laryngites, qui sont, de très loin, les épisodes dyspnéisants les plus fréquemment rencontrés. Si la détresse respiratoire se retrouve, le reste de la clinique est sensiblement différent dans les bronchiolites et dans les laryngites. C'est pourquoi nous nous permettons de diviser le chapitre clinique en deux parties.

A - LES BRONCHIOLITES.

(2-16-40-47-48-56-90-96-113)

1°) ETUDE CLINIQUE :

C'est après 24 à 48 heures d'évolution d'une infection des voies respiratoires supérieures d'apparence banale, qu'apparaît, avec une ascension thermique et une toux sèche mais discrète chez le nourrisson , plus pénible chez l'enfant, le signe majeur : l'installation brutale, ou très rapidement progressive, d'une dyspnée avec polypnée, battements des ailes du nez, tirage sus-sternal et sous-costal, cyanose qui peut être intense. Souvent on note une pâleur extrême. Parfois un peu de spume apparaît aux lèvres. L'enfant est abattu ou au contraire, vif, craintif, anormalement agité. Des convulsions peuvent survenir. Les battements du coeur sont rapides, le pouls déprimé. Parfois on note des vomissements ou des diarrhées sévères, l'alimentation est perturbée, car la dyspnée gène la tétée chez le nourrisson et la distention thoracique, comprime l'abdomen. C'est ainsi que l'on rencontre parfois un tableau de déshydratation sévère, également provoquée par l'hyperventilation.

Contrastant avec ce tableau alarmant de détresse respiratoire, l'examen physique est en général pauvre :

- la percussion peut révéler une hypersonorité relative,
- la palpation : la disparition, sinon la diminution du murmure vésiculaire ou des vibrations vocales,
- l'auscultation permet d'entendre des râles fins, ou sous - crépitants, ou encore des sibilances largement disséminées aux deux champs pulmonaires.

  Parfois on note un petit foyer, mais bien souvent on n'entend rien ou bien peu,
- quant à l'examen radiologique, s'il peut visualiser les différents aspects décrits au chapitre précédent, il est bien souvent normal (16-50-63).

2°) EVOLUTION :

L'évolution était classiquement imprévisible.

Il existait :

- des formes suraiguës, fatales en 24 à 48 heures, propres aux tout petits et surtout aux tarés,
- des formes aiguës avec des rémissions ou des rechutes imprévisibles,
- des formes traînantes, grevées de différentes complications ; infections banales : otites, sinusites, diarrhées, ou plus graves : pleurésies purulentes, abcès du poumon ou dilatation bronchiques,
- des formes avec séquelles graves dues aux troubles anoxiques et métaboliques de la période aiguë, telles des encéphalopathies ou des néphropathies.

Mais à l'heure actuelle, la thérapeutique est plus efficace et mieux codifiée. Les antibiotiques, l'oxygénothérapie, et une meilleure correction des troubles métaboliques ont largement amélioré le pronostic (16-31-47-56-66-105).

Ainsi, si les formes rapidement mortelles sont encore possibles, surtout avant l'âge de 5 mois et chez les tarés, les complications et les séquelles sont devenues très rares (111).

Soulignons encore la brutalité d'installation des signes généraux et fonctionnels : altération de l'état général et dyspnée marquée apparaissant bien avant les signes d'auscultation, et l'évolution de la phase aiguë en 2 à 3 jours. Il est alors remarquable de voir avec quelle rapidité s'établit la guérison : les enfants passent de la maladie à la santé sans l'intermédiaire d'une longue convalescence.

B - LES LARYNGITES AIGUES. (32 - 76)

Avant d'étudier les laryngites de l'enfant, un bref rappel des caractères cliniques de la dyspnée laryngée paraît nécessaire, car c'est sur ses caractères que le pédiatre jugera de l'attitude thérapeutique.

Ainsi, la dyspnée laryngée se caractérise par :

- une bradypnée à 15-20 respirations par minute est classique. Mais celle-ci n'est pas toujours retrouvée en fait.
- une dyspnée s'accompagnant de tirage, d'abord sus-sternal puis épigastrique, sus-claviculaire et enfin intercostal ; chacun de ces degrés marquant une gravité croissante.
- on note encore l'abaissement inspiratoire du larynx, la toux rauque et aboyante, la voix voilée ou rauque, rarement éteinte, l'agitation et l'anxiété, et parfois la cyanose.

1) La laryngite aiguë catarrhale et la laryngite aiguë sous-glottique

La laryngite aiguë, complication du catarrhe rhinopharyngé, et dont les signes propres : toux rauque et enrouement s'associent à l'oedème des voies respiratoires, s'observe à tout âge.

Sur le plan clinique, elle peut représenter un épisode très bref ou au contraire, traîner pendant plusieurs jours et s'accompagner de fièvre. On redoute toujours, ou l'accès spasmodique de faux croup (laryngite striduleuse), ou une complication pulmonaire.

Mais la laryngite striduleuse, qui peut compliquer la laryngite aiguë catarrhale, nécessite un terrain particulier pour se manifester : si la spasmophilie vraie cède à la deuxième année, maints sujets de souche neuro-arthritique, hypocalcémiques, hypovitaminés, gardent une tendance prolongée au spasme glottique et à l'apnée respiratoire (76).

La persistance de la voix claire, la brusquerie d'apparition , voire l'heure d'apparition (la nuit), le caractère rauque de la toux, la violence de la dyspnée, l'âge de l'enfant (au dessous de 6 mois le plus souvent), la réaction très favorable et reproductrice au traitement, enfin et surtout, le caractère répétitif de tels accès, permettent de porter le diagnostic de faux croup et par là même, un pronostic rassurant.

Une forme sévère, très particulière, est représentée par la laryngite sous-glottique.

Débutant par un catarrhe rhinopharyngé fébrile d'apparence bénigne, elle s'accompagne bientôt de raucité de la voix et de la toux. Puis très vite, se constitue le tableau dramatique de la dyspnée laryngée sévère, avec violent tirage sus et sous-sternal, sus et sous-claviculaire, intercostal, avec inspiration bruyante, difficile, véritable cornage, cyanose des extrémités et des lèvres, qu'exagèrent des accès spasmodiques avec agitation et toux rauque, aboyante.

L'auscultation pulmonaire, gênée par les bruits laryngés, peut laisser entendre des râles sibilants. Le pouls est rapide et la température peut atteindre 39° - 40°.

Chez le grand enfant, l'évolution est le plus souvent heureuse, et en 48 heures les signes alarmants s'atténuent, surtout sous l'influence des calmants et des spasmolytiques.

Par contre, chez le jeune enfant, le pronostic est beaucoup plus sévère. La laryngite sous-glottique représente, dans le tout jeune âge, une maladie très grave du fait de l'asphyxie menaçante que n'améliore pas toujours le tubage, et c'est alors que l'indication de la trachéotomie peut se poser.

En effet, ou bien l'oedème empêche l'introduction du tube, ou bien, si celui-ci peut être mis en place, il n'atteint pas toujours la limite inférieure de la zone tuméfiée.

Ces interventions, tubage et trachéotomie, peuvent devenir les seules ressources, et il faut savoir, le moment venu, agir sans attendre lorsque le traitement médical échoue.

Mais, même dans les meilleures conditions, il faut compter avec des accidents, soit pulmonaires, soit laryngés, et on compte encore un certain nombre de décès chez les nourrissons.

2) Les laryngites secondaires :

On observe des laryngites comme complication d'un certain nombre de maladies infectieuses. Exceptionnelles au cours de la rubéole, moins rares au cours de la varicelle, elles sont relativement fréquentes dans la rougeole.

Ici, il y a lieu de distinguer la laryngite initiale, qui nous intéresse en premier lieu, comme manifestation locale d'un catarrhe pré-éruptif - dont témoignent la toux férine, la douleur à la toux, l'enrouement et parfois l'accès de faux croup - de la laryngite morbilleuse tardive qui, elle, constitue une véritable et grave complication de la rougeole. Cette dernière survient dans le décours de la maladie, entraîne une réascension thermique et altère sérieusement l'état général.

Les signes cliniques sont ceux de toute laryngite aiguë : toux aboyante, raucité ou extinction de la voix, tirage, dyspnée inspiratoire .

Localement, et même en l'absence de tubage, se forment des ulcérations laryngées, suivies d'abcédation en cas de surinfection bactérienne.

Le pronostic est grave, d'autant plus que, presque toujours, des localisations pulmonaires accompagnent des laryngites ulcéreuses de la rougeole.

C - LE SYNDROME PLEURODYNIQUE.

Parmi les épisodes dyspnéisants, signalons aussi le syndrome pleurodynique surtout parce qu'il n'est que viral.

Il n'est pas uniquement l'apanage de l'enfant, et on le rencontre aussi chez l'adulte.

Il est caractérisé par l'apparition brutale de douleurs intenses , superficielles, basothoraciques. Ces douleurs sont augmentées par les mouvements respiratoires, ce qui provoque le seul lien de cette affection avec une

maladie respiratoire, car la respiration peut apparaître superficielle, retenue par le malade pour ne pas majorer la douleur.

Il s'agit en fait de myalgies des muscles abdominaux, dorsaux, voire même plus rarement, des muscles des membres.

L'auscultation pulmonaire et la radiologie sont normales. La température est habituellement modérée. Migraines et sensations de malaise général varient en intensité. Des signes méningés ou encéphalitiques peuvent parfois être associés. Les rechutes ne sont pas rares; l'évolution n'en reste pas moins bénigne.

Ajoutons dès à présent sur le plan étiologique, qu'il est le fait de virus Coxsackie du groupe B et plus particulièrement les virus Coxsackie B1 et B5.

III - PHYSIOPATHOLOGIE ET ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES AFFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES.

En pathologie respiratoire du 1er âge, on ne saurait détacher les manifestations bronchopulmonaires d'un contexte anatomoclinique plus général, qui peut être formé par une prématurité, une débilité, une athrépsie, voire une affection organique généralisée, telle une mucoviscidose.

Ainsi le syndrome respiratoire, tel qu'il se présente ici, peut s'expliquer, dans sa physiopathologie tout au moins, par les conditions anatomiques et physiologiques propres au nourrisson.

A l'inspiration, les bronchioles, on le sait, augmentent de diamètre, et diminuent de diamètre à l'expiration. C'est pourquoi, l'existence d'un bronchospasme, d'une hyperémie, d'un oedème, de débris cellulaires, ou encore d'un exsudat, va entraîner une obstruction d'intensité variable, et qui ne se manifeste que pendant l'expiration.

L'air inspiré ne ressort plus, et ainsi se constitue l'emphysème. Le diaphragme est comprimé, aplati, de sorte que toute incursion verticale devient impossible. Et cependant, à chaque inspiration, le muscle diaphragmatique, dont on connaît la puissance, contribue à exercer une traction intense sur ses attaches à la paroi thoracique.

La cage thoracique, osseuse, rigide chez l'adulte et le grand enfant, est élastique et souple chez le nourrisson. Elle peut ainsi tout au plus s'affaisser vers l'intérieur, ce qui provoque une rétraction paradoxale, uniquement inspiratoire, de la partie inférieure du thorax et du sternum, dans un état pathologique qui pourtant ne comporte à l'origine qu'un problème d'obstruction expiratoire.

Ce n'est vraiment que chez le nourrisson que l'on trouve ces conditions physiopathologiques et ces conséquences. Dans une série de cas présentée par DENNIS (33) 98% des enfants ont moins de 18 mois, et même 92% ont moins d'un an.

Le syndrome neurotoxique peut s'expliquer si l'on considère le poumon avant tout comme un organe neuro-vasculaire. C'est dire la réaction notable à l'irritation artérioveineuse et l'intensité des réactions vasomotrices et sécrétoires, à l'atteinte du système neurovégétatif. Il ne s'agit pas seulement de phénomènes congestifs, mais d'altérations engageant la vitalité des cellules, liées à la structure du poumon qui le fait participer à toutes les réactions de ce tissu.

Le poumon viral présente essentiellement une infiltration péribronchique à mononucléaires : réaction inflammatoire, extensive, partant de la paroi alvéolaire du tissu interstitiel, péri-vasculaire et péri-bronchique.

Le point de départ n'est pas dans l'alvéole ; il n'y a jamais de suppuration en dehors d'infections secondaires à germes figurés.

Deux mécanismes peuvent être à la base de ces lésions :

a) le mécanisme réflexe direct,

b) l'atteinte du parenchyme pulmonaire par le virus.

a) On sait que le poumon peut être considéré comme un organe neurovasculaire qui réagit aux affections périphériques en créant des "lésions pulmonaires réponses" superposables à celles que nous venons de voir, c'est-à-dire, une infiltration péribronchique à mononucléaires.

En effet, une affection périphérique banale peut être le point de départ d'un réflexe vasculaire par relais central ou par simple résonnance physique périphérique qui retentit au niveau du poumon (102) et l'on connaît la fréquence des affections banales des voies aériennes supérieures. Mais cette interprétation ne tient aucun compte de la nature virale de cette affection périphérique.

b) Cependant, il semble que seul, le virus réalise ce "poumon réponse", se traduisant à la radio par des images non systématisées, très polymorphes, habituellement bilatérales, accompagnées le plus souvent de taches micronodulaires, irradiant à partir du hile : images qui s'opposent aux images plus ou moins systématisées des affections à germes banaux.

Nous trouvons à l'appui de cette hypothèse : le fait que le virus réalise ces images superposables au poumon "réponse" chez des sujets où tout point de départ réflexogène est absent.

IV - LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES, CHRONIQUES, et RECIDIVANTES

Bien que ce ne soit pas là notre objet principal, on ne peut passer sous silence ce tableau clinique, d'allure chronique et récidivante. D'autant plus, qu'après avoir éliminé les maladies infectieuses infantiles, l'asthme surtout, la mucoviscidose et la primo-infection tuberculeuse, ces maladies reconnaissent une étiologie virale très limitée.

En effet, en dehors de la rougeole, de la varicelle et de la grippe, qui possèdent un tableau clinique très particulier, les affections respiratoires traînantes, ou à rechutes, sont associées essentiellement aux agents de l'ornithose-psittacose et aux adénovirus.

Dans ces affections chroniques, l'obstruction bronchique, intrinsèque ou extrinsèque, rend compte de la diminution d'aération alvéolaire et de la rétention des sécrétions. La muqueuse est oedémateuse , turgescente, la sécrétion abondante, visqueuse, mucopurulente bientôt. Les modifications proviennent de l'infection spécifique de l'inflammation mais aussi de troubles circulatoires, neuro-végétatifs, sécrétoires : la sensibilité bronchique est ainsi augmentée, ce qui entretient la toux et augmente la sécrétion des glandes à mucus. Ainsi s'institue une affection chronique, maladie autonome en fait.

A. BRETON (14-15) en particulier, incrimine l'ornithose et l'adénovirose dans certaines affections respiratoires, d'évolution chronique et récidivante de l'enfant.

1er cas : Chez un petit garçon de trois ans, au décours d'un épisode infectieux banal, on découvre chez lui une opacité occupant le segment ventral supérieur du poumon droit. Toutes les recherches sont négatives pour la tuberculose. L'infiltrat disparaît en un mois, mais la bronchoscopie montre :

- une muqueuse très sécrétante avec un orifice lobaire supérieur oedématié, pâle et brillant,
- une même atteinte, de moindre intensité, au niveau du lobe moyen,
- l'intégrité du lobe inférieur.

Pendant plusieurs mois persistent : de la toux et des râles bronchiques disséminés. On trouve alors une infiltration des segments ventraux inférieurs gauches, une leucocytose à 15.200 avec lymphocytose.

Après avoir été négative, la réaction de déviation du complément est positive pour l'ornithose.

La bronchoscopie révèle ultérieurement une suppuration intense au niveau des étages inférieurs.

Si la clinique et la radiologie s'améliorent, l'évolution ne se fait pas moins vers la constitution de bronchiectasies moniliformes dans le territoire antérieurement intéressé par l'infection ornithosique.

2ème cas :

Une petite fille, de trois ans également, présente une toux persistante, malgré un état général satisfaisant, une légère accélération de la vitesse de sédimentation, et sur les clichés, une opacité du lobe moyen : les bronches sont mal opacifiées à ce niveau.

On exclut la tuberculose par les différents examens spécifiques.

L'image disparaît au bout de quelques mois, mais l'inflammation endobronchique persiste.

Une biopsie montre l'inflammation intense de la sous-muqueuse bronchique, avec des travées de sclérose jeune.

On trouve enfin des anticorps anti-adénovirus, à des taux progressifs.

3ème cas :

Une seconde petite fille, de cinq ans, soeur de la précédente, présente une infiltration du lobe moyen persistant pendant plusieurs mois, et se compliquant alors de sténose bronchique par oedème inflammatoire. Le taux des anti-corps anti-adénovirus augmente parallèlement à l'évolution clinique et radiologique.

BRETON a réuni ainsi six observations, dans lesquelles, chaque fois il s'agissait d'affections respiratoires au long cours évoluant chez de jeunes enfants sans antécédents infectieux notables.

La notion d'une étiologie microbienne, spécifique ou non, a pu être écartée à la suite d'investigations multiples ; il en a été de même de l'asthme et de la mucoviscidose.

La nature infectieuse et contagieuse s'impose dans les cas concernant par deux fois des frères et des soeurs.

Ainsi, ornithose dans un cas, adénovirose dans les 5 autres cas, en l'absence de toute autre étiologie, et avec des arguments tirés de la contagiosité, de l'inflammation chronique non spécifique, de lésions sous muqueuses pouvant être considérées comme une sclérose jeune, ainsi que la réponse positive des tests biologiques : telles sont les étiologies retenues par A. BRETON.

Des observations analogues ont été notées par SOHIER (117) et par GERNEZ-RIEUX (52), retenant l'ornithose et l'adénovirose comme étiologies non bactériennes, le plus souvent rencontrées dans certaines affections respiratoires chroniques ou récidivantes.

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

Nous avons déjà constaté la complexité des méthodes épidémiologiques et les nombreux critères indispensables à une étude sérieuse.

Nous avons également vu que les statistiques publiées à ce propos sont de deux sortes :

- ou, à partir d'un virus donné, sont présentées les syndromes cliniques observés,

- ou, à l'occasion d'un tableau clinique donné, sont indiqués les différents agents mis en cause.

On peut résumer ces différentes considérations statistiques en empruntant :

- d'une part à CHANOCK et coll. (21) le tableau II (voir page 50) montrant d'après plusieurs statistiques la contribution de différents agents aux maladies respiratoires survenant dans l'enfance,

- d'autre part à HILLEMAN (58) une représentation synoptique de l'importance relative qu'il attribue à ces différents agents chez l'enfant (voir page 51).

Il est bien entendu que le croup dont parle CHANOCK n'est pas diphtérique, nous l'assimilons aux laryngites aiguës.

Lors de l'étude clinique des bronchites aiguës, nous avons attiré l'attention sur le fait qu'une bronchite n'existait qu'en raison d'une infection haute primitive, et que le terme de bronchite n'était en somme que la simplification terminologique d'un syndrome plus général intéressant l'ensemble des voies respiratoires supérieures.

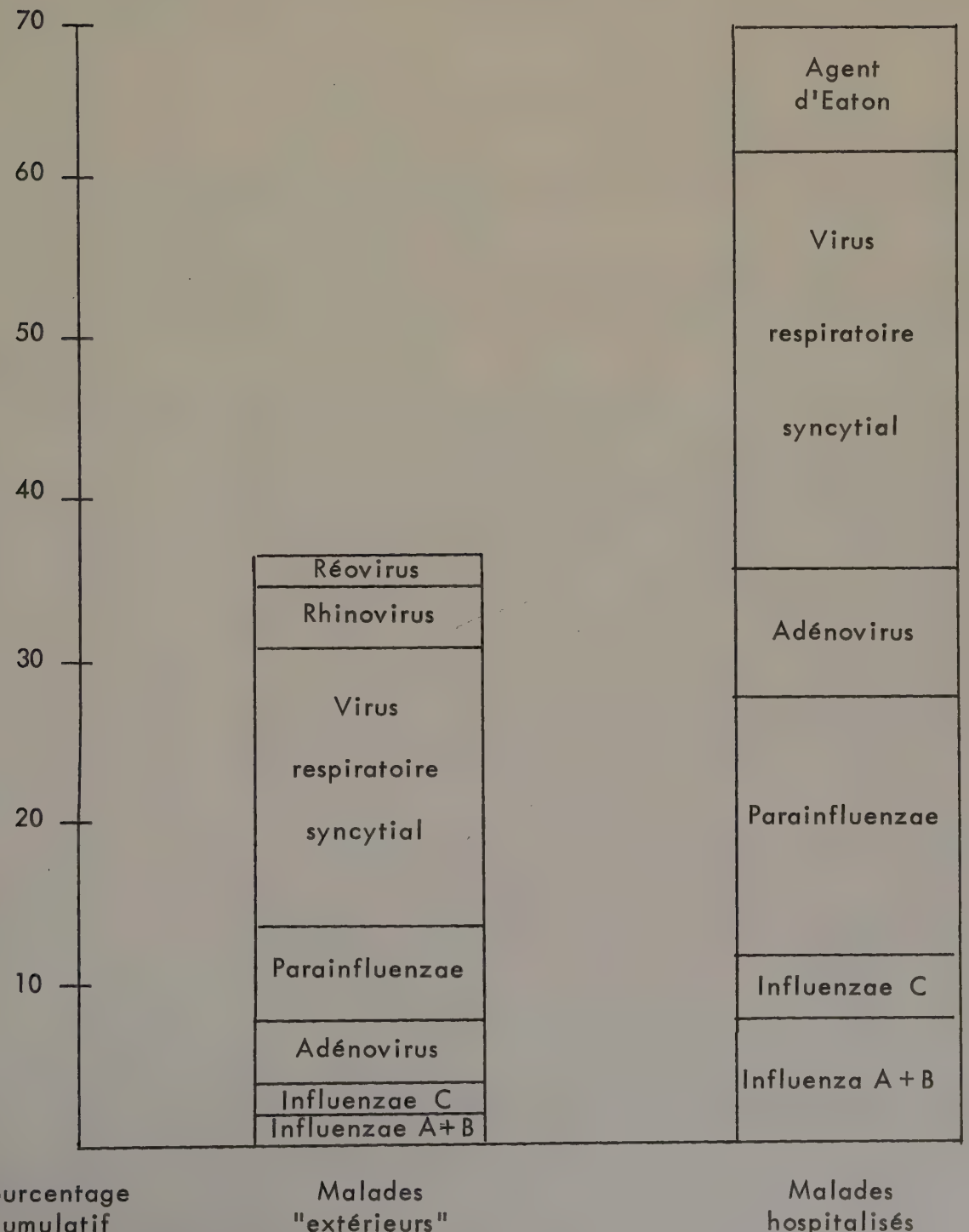
Il semble donc logique d'associer les laryngites et les bronchites dans une étude épidémiologique, et quand CHANOCK parle de croup, nous entendons laryngites aiguës et bronchites aiguës.

Nous verrons ensuite les bronchiolites, les syndromes pneumoniques et la pneumopathie atypique primitive.

TABLEAU II

AGENT	Endroit de détection :	Période de détection :	Recherche par :	Nombre de sujets	Pourcentage de la part du virus dans		
					Croup	Bronchiolites	Syndromes pneumoniques
Parainfluenzae 1	Washington D.C.	1957-1962	Isolement	5.736	18	0,5	0,5
	Washington D.C.	1957-1962	Sérologie	1.758	18	1	3
	Melbourne	1959-1960	Isolement	299	25	-	-
	Toronto	1960-1963	Isolement	794	30	-	-
	Moscou	1959	Isolement	153	21	-	-
Parainfluenzae 2	Washington D.C.	1957-1962	Isolement	5.736	6	0,2	0,1
	Washington D.C.	1957-1962	Sérologie	1.758	8	1	1
	Melbourne	1959-1960	Isolement	299	6	-	-
	Toronto	1960-1963	Isolement	794	5	-	-
	Moscou	1959	Isolement	153	0,5	-	-
Parainfluenzae 3	Washington D.C.	1957-1962	Isolement	5.736	6	3	1
	Washington D.C.	1957-1962	Sérologie	1.758	13	14	13
	Melbourne	1959-1960	Isolement	299	7	-	-
	Toronto	1960-1963	Isolement	794	3,5	-	-
Influenzae A ou B	Washington D.C.	1957-1962	Sérologie	1.758	8	1	5
Virus respiratoire syncytial	Washington D.C.	1959-1961	Isolement	2.431	3	25	10
	Washington D.C.	1957-1961	Sérologie	1.430	6	18	14
	Chicago	1958-1959	Isolement	163	7	50	36
	Philadelphie	1959-1960	Sérologie	563	9	38	39
	Melbourne	1961	Isolement	160	9	75	23
Adénovirus 1,2,3,5, ou 7	Washington D.C.	1957-1961	Isolement	4.605	3	2	4
	Washington D.C.	1957-1961	Sérologie	1.366	9	5	7
Mycoplasme pneumoniae	Washington D.C.	1957-1959	Sérologie	110	-	6	11
	Helsinki	1962-1963	Sérologie	127	-	-	20

Estimation de l'importance relative
des agents des maladies respiratoires
chez les enfants et les nourrissons (58).



I - LE CROUP NON DIPHTERIQUE.

Du tableau II on voit déjà apparaître les virus parainfluenzae et le virus respiratoire syncytial comme les principaux agents responsables. Les virus grippaux, et les adénovirus, jouent un rôle nettement moins important.

Ces virus sont responsables des 3/4 des cas.

De nombreux travaux avaient déjà présenté ces dires et nous allons voir qu'on peut aller plus loin et attribuer à quelques virus précis la grande majorité des cas.

Les virus parainfluenzae 1, 2, et 3, sont associés au syndrome mais plus particulièrement les types 1 et 2 (83).

TYPE 1 : Disons d'emblée qu'il existe deux sous-types : Sandaï et HA2.

Certains auteurs estiment qu'ils devraient être séparés en sous-type humain (HA2), et sous-type animal (Sendaï) qui infecte aussi le porc et les rongeurs. Mais cette conception n'est pas admise par CHANOCK (21).

Toutefois, les résultats qui suivent se rapportent essentiellement au sous-type HA2.

On trouve la plupart des anticorps spécifiques dès l'âge de trois ans, ce qui présume que les enfants de cet âge ont été en contact, à un moment donné de leur existence, avec ce virus.

En 1959, CHANOCK (18) donne le chiffre de 30% de croup sur une étude portant sur 1.700 sujets. JOHNSON et VARGOSKO confirment ce taux (64-125). Mais en 1963, ce n'est plus que le chiffre moyen de 18% qui est avancé par CHANOCK (21) (Tableau II), ce qui est confirmé en 1966 par MELNICK (87).

TYPE 2 : (ex virus CA : Croup associated).

Entre 2 mois 1/2 et 34 mois, 25% des nourrissons ont des anticorps contre ce type (19).

CLARKE et coll. (24) trouvent :

- 87% d'anticorps chez des enfants entre l'âge de un an et 16 ans,
- 33% entre 3 et 8 ans.

En 1960, PARROTT (94) trouve 25% d'enfants de moins de 3 ans ayant été en contact avec le virus, et 80% chez ceux de plus de 5 ans, et constate que le croup était le plus souvent rencontré.

CHANOCK (20) estime à 6% les cas de croup rencontrés avec ce virus.

TYPE 3 : Ce type donne un pourcentage de croup équivalent au type 2.

CHANY (23) compte 26% d'anticorps neutralisants chez des nourrissons de moins de 23 mois, et 22,2% entre 24 mois et 3 ans.

Dans un groupe d'âge de 1 à 3 ans, Marianne FORSGREN (49) à Stockholm, trouve les anticorps antitype 3, les seuls à un taux significatif.

A eux trois, ces virus parainfluenzae sont responsables d'environ la moitié des cas de croup (119). Si le type 2 est considéré comme le principal agent du croup, malgré le taux faible par rapport au type 1, c' est principalement dû à son pouvoir épidémiogène peu étendu.

En effet, les types 1 et 3 sont ubiquitaires et endémiques, responsables d'infections tout au long de l'année, tandis que le type 2 est sporadique, et sévit principalement en automne et en hiver (21).

Le type 3 se propage très rapidement, beaucoup plus rapidement que les types 1 et 2, touche principalement les nourrissons, et lors d'épidémies c'est lui le plus grand disséminateur du croup et tout particulièrement dans les collectivités (23-49).

Il atteint tout individu ne possédant pas d'anticorps préexistants.

Le type 2 ne touche que la moitié des sujets sans anticorps (67), et le type 1 en touche 65% mais se propage moins vite.

Considérant dans leur ensemble les infections dues aux types 1,2, et 3, on peut admettre avec HILLEMAN et coll., qui groupent les résultats des enquêtes américaines et anglaises (57), que le pourcentage de sujets infectés serait , pour les enfants "tout venant" de 7%, et de 10% pour ceux traités dans les hôpitaux pour infection respiratoire (voir schéma page 51).

Pour PARROTT et coll. (95), qui groupent également de nombreux résultats, 6 à 9% des infections respiratoires de l'enfant seraient dues à ces virus.

Le pourcentage a pu atteindre 22% chez les enfants hospitalisés (74).

En Angleterre, de même qu'en France, on a constaté que la quasi totalité des enfants entre 1 et 10 ans acquéraient des anticorps pour les Myxovirus parainfluenzae.

Pour PIERSON et coll. (100) ils se répartissent ainsi :

- 50% des sujets entre 0 et 2 ans,
- 92% de 5 à 10 ans,
- 100% au dessus de 10 ans.

Le présence d'anticorps préexistants, lors d'une réinfection, diminue la gravité de l'atteinte (95). Ce phénomène serait plus fréquent encore avec le type 3 (78).

II - LES BRONCHIOLITES.

(Bronchite capillaire, Pneumonie interstitielle)

Toujours en nous référant au tableau II, on constate la prédominance particulièrement frappante du virus respiratoire syncytial dans la génèse de la maladie.

HILLEMAN (58) attribue seulement 10% des cas au virus respiratoire syncytial chez des enfants de moins de 8 ans sur 108 isolements du virus (voir schéma page 51).

Tandis que chez 346 nourrissons de moins de 7 mois, CHANOCK (17) le rend responsable dans 59% des cas, et remarque que :

- entre 6 et 11 mois, 27% ont des anticorps,
- entre 12 et 23 mois, 48% ont des anticorps,
- à 4 ans , 80% ont des anticorps.

Chez des enfants de moins de 6 mois, BEEM (11) isole le virus dans 51% des cas, et lui attribue 50% des cas de bronchiolite. Mais en 1962, il remarque que 33% seulement des manifestations basses des voies respiratoires sont dues au virus respiratoire syncytial(12).

Chez les sujets très jeunes, qui élaborent leurs anticorps avec peine et en petite quantité, l'épreuve de la réaction de fixation du complément, et celle de séro-neutralisation, peuvent être négatives malgré l'isolement du virus.

Le virus parainfluenzae 3, les adénovirus, et l'agent de EATON trouvent ici une part bien mince par rapport au virus respiratoire syncytial, mais à eux quatre, ils forment la quasi-totalité du spectre non bactérien , responsable des bronchiolites.

III - LA PNEUMOPATHIE ATYPIQUE PRIMITIVE.

CHANOCK (22) trouve avec d'autres auteurs (27-79), une relation directe entre la maladie, les agglutinines froides, les agglutinines anti-streptocoque MG, et le mycolplasme pneumoniae.

Tous sont d'avis d'attribuer au mycoplasme pneumoniae la responsabilité de la pneumonie atypique primitive, et ce, dans 85 à 90% des cas.

Des affections dues aux adénovirus, aux agents de l'ornithose-psittacose, et à l'agent de la fièvre Q, peuvent réaliser toutes les conditions nécessaires au diagnostic de pneumonie atypique primitive, mais avec une fréquence si rare qu'on ne les mentionne pas en parlant de la maladie qui possède désormais une autonomie propre.

Cependant, cet agent intervient dans 10% seulement des cas sur l'ensemble des infections respiratoires non bactériennes(21).

IV - LES SYNDROMES PNEUMONIQUES.

En tout premier lieu, il nous faut signaler une fois encore le virus respiratoire syncytial comme agent principal, auquel on peut ajouter : l'agent de EATON, le parainfluenzae 3, la grippe et les adénovirus, qui jouent un rôle bien moindre.

Le virus respiratoire syncytial est incriminé dans 20,4% des cas par HILLEMAN (58).

Parmi les affections peu dyspnéisantes, le virus respiratoire syncytial est cité dans 54% des cas par CHANOCK (17).

BEEM (11) note 36% des pneumonies à virus respiratoire syncytial sur 291 enfants dont 27% ont moins de 6 mois.

RESULTATS PRATIQUES

Devant la diversité étiologique des infections respiratoires infantiles, on comprend :

- d'une part, que le diagnostic de la cause première est important mais que son établissement n'est pas toujours aisé,

- d'autre part, que les mesures thérapeutiques à appliquer, en dehors d'un traitement symptomatique et d'entretien d'un bon état général, puissent, elles aussi, différer d'un cas à l'autre.

Résumons les éléments fondamentaux du diagnostic des infections non bactériennes du tractus respiratoire (13-70)

CARACTERES GENERAUX.

1°) Epidémiologie :

Leur contagiosité est extrême. Elle se fait par les sécrétions nasopharyngées des sujets atteints, donc :

. simultanéité d'éclosion des manifestations cliniques,

. mais extinction très rapide des foyers épidémiques, en raison de l'isolement des sujets atteints, et de l'existence de sujets non réceptifs.

2°) Physiopathologie :

Atteinte élective de tout l'appareil respiratoire.

L'atteinte des voies respiratoires supérieures précède souvent les localisations basses ; un certain retentissement nerveux leur est propre.

3°) Clinique et radiologie pulmonaire :

- début rapide, mais non brutal,
- évolution fébrile, souvent bâtarde, avec atteinte dominante de l'état général, et manifestations nerveuses : asthénie , céphalées, courbatures.
- intensité de certains symptômes tels que toux ou dyspnée.
- fréquence d'un catarrhe des voies aériennes supérieures au premier plan, alors que les signes pulmonaires sont souvent réduits (découverte souvent à la radiologie systématique).
- images radiologiques variables contrastant souvent avec la pauvreté des signes physiques.
- évolution favorable, sous réserve de surinfection, ou de manifestation neurologique ou oedémateuse grave.
- enfin, inéfficacité des antibiotiques.

Tous ces caractères les opposent aux infections bactériennes qui ont un début brutal, une évolution franche et parfois cyclique, s'accompagnant d' images radiologiques systématisées, et sont sensibles aux antibiotiques.

En fait, cette division est loin d'être aussi catégorique et on doit insister sur la possibilité de surinfections bactériennes au cours des infections virales, et sur la possibilité des infections mixtes associant d'emblée virus et germes figurés.

Donc :

- maladies à coup sûr extrêmement répandues, le diagnostic en est très souvent évoqué, mais pas toujours prouvé, en raison de la rigueur exigée par les tests biologiques.

- maladies en principe insensibles aux antibiotiques, mais qu'il faut tout de même traiter car, si les virus vrais sont en effet résistants, les microorganismes apparentés et les germes bactériens parfois associés sont, eux, influencés par la thérapeutique.

- maladies le plus souvent bénignes, mais pouvant parfois être très graves quand elles touchent le tout-petit et le taré , déclenchant alors une insuffisance respiratoire aiguë, à traiter par les techniques de réanimation.

- maladies de courte durée en général, mais formes quelquefois traînantes, qui soulèvent trois diagnostics essentiels :

  . la tuberculose

  . l ' asthme

  . la mucoviscidose

  d'où la nécessité d'examens complémentaires fréquents.

On vient de voir les caractères généraux des infections respiratoires virales. Existe-t-il des arguments susceptibles de nous orienter vers une forme étiologique plus précise ?

CARACTERES PARTICULIERS.

I - Les infections respiratoires dues aux Myxovirus.

A - LES MYXOVIRUS INFLUENZAE

- Précession d'un stade infectieux avec courbatures, myalgies, prostration brusque, photophobie, céphalée avec irritation des voies respiratoires hautes, trachéite.

- le " V " grippal, pas toujours perçu, la complication surinfectante, apparaissant après la remontée de la température.

- caractère extensif du foyer pulmonaire et diffusion des signes avec deux particularités (70) :

  . si il y a oedème : on trouve un souffle avec peu de matité ou des râles fins disséminés,

  . si il y a foyer condensé : on trouve une bilatéralisation et pas d'évolution cyclique.

- La radiographie est floue, due à l'oedème.

- Evolution aiguë, brutale.

- Fréquence des formes suppuratives dues aux propriétés du virus qui prépare le terrain.

- Parmi les signes d'accompagnement de la grippe, trois sont classiques :

  . les hémorragies fréquentes : épistaxis, hématuries, purpuras

  . les manifestations digestives, encore appelées "grippe intestinale", caractérisées par une diarrhée profuse avec douleurs abdominales, et souvent avec des vomissements.

  . les manifestations méningées et encéphalitiques.
  Souvent "primitives", elles peuvent dérouter, mais viennent aussi compliquer l'évolution d'une forme pulmonaire.

B - LES MYXOVIRUS PARAINFLUENZAE

On sait déjà que ces virus ont une prédilection pratiquement exclusive et entraînent des syndromes respiratoires à composantes laryngée et trachéale.

II - Les infections respiratoires dues au virus respiratoire syncytial

Elles sont conformes à la description générale des infections respiratoires virales, mais ont une prédilection pour le jeune âge, et sont responsables de la grande majorité des cas de bronchiolites et des syndromes pneumoniques.

III - Les infections respiratoires dues au virus de la rougeole

Le virus morbilleux est essentiellement dermotrope, mais il a aussi un tropisme respiratoire : le classique catarrhe oculo-nasal ainsi que la non moins classique broncho-pneumonie de la rougeole, sont bien connus.

En effet, l'atteinte respiratoire peut se limiter à un simple catarrhe des voies respiratoires supérieures et des bronches, ce qui est le plus habituel, sous traitement antibiotique préventif des complications, car le virus de la rougeole possède, avec les virus grippaux, une aptitude extrême à développer un terrain propice aux infections bactériennes secondaires.

Notion importante ici , le contage :

- soit avec des animaux malades ou porteurs sains, eux-mêmes en contact avec des animaux contaminés,
- soit par les déjections virulentes desséchées, et transportées dans l'atmosphère par le vent, donc en dehors de tout contact direct.

Disons aussi que paradoxalement l'enfant est assez peu réceptif et que l'affection intéresse essentiellement l'adulte.

Sur le plan clinique, les lésions sont surtout pulmonaires et, fait remarquable ici, les voies aériennes supérieures sont peu atteintes ou pas du tout.

Le début est assez brusque avec frissons, malaises marqués, fièvre à 38° - 39° avec un cortège général et fonctionnel : asthénie, céphalées, myalgies diffuses, et douleurs rachidiennes.

A noter parfois des troubles digestifs : anorexie, nausées ou vomissements, douleurs abdominales.

Certaines formes sévères ont une allure typhoïde. On observe assez souvent des épistaxis. Parfois des éruptions cutanées : pétéchies ou des taches rosées.

Un élément clinique est de grande valeur : c'est la perception d'une rate, palpable mais de volume modéré. Il faut donc se méfier de toute infection pulmonaire avec grosse rate.

L'examen physique pulmonaire peut objectiver des foyers congestifs labiles, persistant 3-4 jours, et réapparaissant en un autre endroit, ce qui se confirme sur des radiographies pulmonaires , répétées à quelques jours d'intervalle. On a ainsi décrit à tort de véritables formes à rechutes.

L'évolution favorable est la règle, et ce , grâce aux antibiotiques qui sont efficaces ici, et plus particulièrement les antibiotiques du groupe des Cyclines.

VII - Les infections respiratoires dues à la rickettsia burneti

Il y a ici aussi une notion de contage particulière, directe ou indirecte, avec des animaux malades : bovins, ovins, caprins , et ce , par l'abattoir, le lait et ses sous-produits, mais aussi par le travail de la laine.

C'est ici aussi que l'on a signalé des pneumopathies à cellules géantes dues à l'action directe du virus morbilleux. La clinique ne diffère en rien des affections virales et le diagnostic étiologique de ces affections à cellules géantes n'est affirmé que par l'examen histologique.

Ces affections frappent électivement la première enfance , et surtout les sujets fragiles tels que les prématurés ou les tarés.

IV - Les infections respiratoires dues aux adénovirus

Ce sont celles qui se rapprochent le plus de la pneumopathie atypique primitive classique.

Toutefois on note ici une atteinte plus marquée de l'état général. Le début est marqué, en règle générale, par une atteinte pharyngée, telle une simple hypertrophie amygdalienne, ou une atteinte conjonctivale unie ou bilatérale.

C'est ici que l'on trouve des signes cliniques qui détournent le plus l'attention vers une localisation autre que l'atteinte pulmonaire. En effet, on a pu décrire comme signes de début ou d'accompagnement : des érythèmes divers, des invaginations intestinales, ou des gastro-entérites. Même une simple albuminurie peut dérouter, mais surtout des méningites ou des encéphalites graves ont été signalées.

V - Les infections respiratoires dues à l'agent de EATON

On sait aussi que c'est là le domaine des pneumopathies atypiques et plus particulièrement de la pneumopathie atypique primitive que nous avons déjà mentionnée, et qui possède désormais sa propre autonomie.

VI - Les infections respiratoires dues aux agents de l'ornithose et de la psittacose

Ces agents , nous l'avons vu, provoquent des affections de gravités différentes ; la plus bénigne est l'ornithose qui se voit par cas sporadiques, tandis que les épidémies sont le fait de la psittacose, et sont souvent plus sévères.

Sur le plan clinique, deux formes principales sont à individualiser

1) une forme fébrile pure, pseudogrippale, sans rash (contrairement aux autres rickettsioses),

2) une forme pulmonaire, réalisant le tableau d'une pneumopathie atypique à minima, sans atteinte des voies aériennes hautes. On insiste sur le début brutal, l'intensité de la céphalée, et ici encore sur une splénomégalie, mais inconstante.

   Les antibiotiques, ceux à large spectre d'action, ont contribué à l'évolution favorable de l'affection.

En conclusion de ce chapitre, disons que le diagnostic d'orientation d'une infection respiratoire virale repose sur le contexte général et épidémiologique, sur l'analyse des signes cliniques et radiologiques, mais également sur des tests biologiques dont nous avons examiné les éléments lors de la description des pneumopathies atypiques.

Soulignons ici que les tests de recherches virologiques : isolement du virus et dosage des anticorps, sont, en dernière analyse, tout de même les seuls qui permettent de donner une étiologie précise à une affection présumée virale.

Q U A T R I E M E P A R T I E

DEMANDES D'EXAMENS DE LABORATOIRE

SCHEMA GENERAL

DE RECHERCHES ET D'EXAMENS A ENTREPRENDRE.

D'emblée il nous semble nécessaire d'insister sur le fait que l'enquête du laboratoire n'est susceptible de fournir des résultats valables, que si l'on applique pour la culture et l'isolement des agents, et surtout pour les prélèvements sanguins en vue d'une étude sérologique, une technique rigoureuse nécessitant une étroite collaboration du biologiste , du malade et de sa famille, et du clinicien (71).

Nous envisagerons successivement les prélèvements

A) - pour l'isolement du virus,

B) - pour la sérologie.

A) Prélèvement pour essai d'isolement :

De la qualité du prélèvement dépend le pourcentage d'isolements positifs.

1°) Prélèvements pharyngés :

Ils doivent être faits le plus précocément possible : dans les 24 premières heures.

On fait deux écouvillonnages :

- Pour les virus . soit on inocule immédiatement au lit du malade en culture cellulaire,

  . soit on met immédiatement le prélèvement en milieu de conservation (Hanks+antibiotiques)

Les tubes sont envoyés immédiatement au laboratoire.

En cas d'empêchement majeur, le prélèvement peut être placé à [+ 4°C]

- Pour le mycoplasme pneumoniae, le prélèvement pharyngé sur écouvillon doit être ensemencé immédiatement au lit du malade dans un milieu liquide pour enrichissement pour PPLO (Peripneumoniae-like-organism).

2°) Prélèvement de matières fécales :

Dans ce cas le prélèvement précoce est moins indispensable , mais toutefois, il est préférable de le faire au plus tard au 4ème jour de la maladie. C'est la période la plus favorable et qui donne les résultats les plus valables, car elle permet d'éviter en général de se trouver en présence d' agents de surinfection hospitalière qui est toujours possible.

B) Prélèvement de sérum :

1°) Date du sérum précoce : dès l' hospitalisation.

En pratique, aussitôt après avoir fait les prélèvements pour essais d'isolement, on fait un prélèvement de sang de 2 millilitres minimum, sans anticoagulant qui, après coagulation et centrifugation, fournira le sérum précoce.

2°) Date des sérums tardifs :

En théorie un prélèvement fait au 10ème, 12ème jour après le début de la maladie, est valable pour tous les cas, sauf pour le mycoplasme pneumoniae et pour la rickettsia burneti, où l'on doit attendre le 21ème jour. Cependant, il est à remarquer que chez le nourrisson et le jeune enfant, l'apparition des anticorps est certainement plus lente et moins importante que chez l'adulte et l'enfant plus âgé.

Ainsi un sérum tardif du 21ème jour n'étant jamais trop tardif pour l'adulte, est très souvent le seul qui permette de constater une ascension caractéristique du taux des anticorps, et par là même, de donner des résultats utilisables chez les jeunes enfants.

Mais il faut signaler les difficultés pratiques rencontrées pour leur obtention : nécessité pour les parents de ramener l'enfant, l'hospitalisation étant, dans la règle, terminée à ce moment depuis plusieurs jours.

Interprétation des résultats :

Rarement le taux des anticorps a une ascension aussi grande chez l'adulte que chez le jeune enfant, ce qui est lié au fait que l'enfant fabrique des anticorps beaucoup plus lentement que l'adulte. De plus, on note une apparition d'anticorps à des taux assez faibles chez des individus qui n'en possédaient pas antérieurement, et c'est bien souvent le cas

Ce qui nous amène à distinguer l'interprétation chez l'adulte et les jeunes enfants, interprétation différente par ailleurs si l'on ne dispose que d'un sérum tardif ou si l'on dispose d'un sérum précoce et d'un ou de deux sérums tardifs (12ème et 21ème jour).

1. Chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 4 ans :

a) Sérum tardif isolé.

Le taux significatif pour des sérums du 10ème, 12ème jour de la maladie varie selon les agents.

Sont valables les taux suivants :

- 1/40ème pour la réaction de fixation du complément pour la grippe.
- 1/40ème pour la réaction de fixation du complément pour les adénovirus.
- 1/40ème pour la réaction de fixation du complément pour les parainfluenzae 1,2,3, virus respiratoire syncytial, réovirus, ornithose psittacose.
- 1/20ème pour microagglutination au 21ème jour pour Rickettsia burneti.

b) Comparaison entre sérum précoce et sérum tardif.

On considère comme valable, du fait des bonnes conditions de conservation des sérums, du parallélisme des réactions effectuées, et de la technique utilisée, une différence de deux dilutions ; c'est-à-dire une augmentation du double du taux des anticorps, ou encore le taux d'anticorps dans les sérums tardifs, doit être égal à la moitié de celui marqué au paragraphe précédent, si le sérum précoce n'en contenait pas.

2. Chez le nourrisson et le jeune enfant:

a) Sérum tardif isolé.

On considère comme valable toute apparition d'anticorps à un taux supérieur au 1/20ème en réaction de fixation du complément dans tous les cas.

b) Comparaison entre sérum précoce et sérum tardif.

Il faut encore insister sur le retard important constaté dans l'apparition des anticorps chez les très jeunes enfants. C'est pourquoi, les examens pratiqués vers le 10ème-12ème jour sont assez décevants par rapport aux résultats obtenus sur les sérums du 21ème jour au 30ème jour.

Le plus souvent on assiste ainsi à l'apparition d'anticorps sur le sérum tardif alors que le sérum précoce est négatif au 1/20ème.

Au cas, assez rare cependant, où des anticorps existent antérieurement, une augmentation de deux dilutions devrait être considérée comme significative.

--ooOoo--

CONCLUSION

--ooOoo--

La grande fréquence des infections respiratoires non bactériennes en général, et leur incidence élevée chez le jeune enfant en particulier, nous ont incités à essayer de faire le point de nos connaissances actuelles sur les affections qu'elles détermi - nent.

Une brève étude des agents paraissant les plus fréquemment mis en cause, ainsi que des méthodes épidémiologiques, a été effectuée.

De même, nous avons tenté de schématiser ce domaine très vaste et bien souvent vague, des affections respiratoires "virales", et à la suite de cette étude, il nous a paru tentant d'essayer de voir si à un virus donné pouvait correspondre un tableau clinique particulier. Nous nous y sommes donc essayés.

Il semble, à l'heure actuelle, qu'une place importante doive être donnée aux myxovirus parainfluenzae et surtout au virus respiratoire syncytial dans l'étiologie des maladies respiratoires du nourrisson et de l'enfant.

Il serait bien sûr, très séduisant de parvenir à un diagnostic clinique de bronchite à virus parainfluenzae 1 ou 3, de bronchiolite à virus respiratoire syncytial, de pneumopathie atypique primitive à mycoplasme pneumoniae. Mais un tel diagnostic ne restera toujours qu'une orientation étiologique.

Cependant, il est possible déjà, d'établir avec de fortes probabilités, le diagnostic étiologique dans environ 60 % des cas de maladies respiratoires non bactériennes primitives chez l'enfant et le nourrisson, et ce, à la seule condition d'une coopération étroite entre cliniciens et biologistes.

--ooOoo--

VU
Strasbourg, le 9 avril 1968
Le Président de Thèse :
Professeur J.L.R. SACREZ

VU et approuvé
Strasbourg, le 10 avril 1968.
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Pour le Doyen, le Professeur délégué:
Professeur Frédéric STEPHAN

BIBLIOGRAPHIE

1. AMIEULLE
Toux et réflexes respiratoires décapités.
Presse Médicale (1941) 111-112, 1381.

2. ANDREWES C.H.
The complex epidemiology of respiratory virus infections.
Science (1964) 146, 1274.

3. ANDREWES C.H., CHANOCK R.M., BANG F.B., ZHDANOV V.M.
Parainfluenza Viruses 1,2 and 3 : Suggested Names for Recently Described Myxoviruses.
Virology (Baltimore) (1959) 8, 129-130.

4. APOSTOLOV K., FLEWETT Th.
Internal structure of influenza virus.
Virology (juillet 1965) 26, 506-508.

5. ARMSTRONG J.A., PEREIRA H.G., VALENTINE R.C.
Morphology and growth of Respiratory syncytial virus in cells cultures.
Nature (1962) 22, 1179.

6. BAYER M.E.
An electron microscope examination of urinary mucoprotein and its interaction with influenza virus.
J. Cell. Biol. (May 1964) 21, 265-274.

7. BEAUDIETTE F.R.
Progress in psittacosis research and Control.
Rutgers University Press. Ed. New Brunswick.(1958).

8. BECK Cl.
Intérêt de la Réaction d'agglutination anti-Gallus dans le diagnostic des bronchopneumopathies virales.
Thèse, Lyon (1955) n° 240.

9. BEDSON S.P., WESTERN G.T.
Observations on the virus of psittacosis.
Brit. J. Exp. Path. (1930) 11, 502

10. BEEM M., EGERER R., ANDERSON J.
Respiratory syncytial virus neutralizing antibodies in persons residing in Chicago. Illinois.
Pediatrics (1964) 34,6, 761.

11. BEEM M., WRIGHT F.H., HAMRE D., EGERER R., OEHME M.
Association of the chimpanzee coryza agent with acute respiratory disease in children.
New England J. Med. (15 september 1960) 263, 523-530.

12. BEEM M., WRIGHT F.H.
Observation of the etiology of acute bronchiolitis in infants.
J. of Ped. (1962) 61, 862.

13. BOLLINELLI R.G., ALBAREDE J.L.
Les pneumopathies virales.
Revue de Médecine de Toulouse, Tome II (1966) 8, 647-656

14. BRETON A., GAUDIER B., PONTE C., MARTIN G.
Bronchite segmentaire à rechutes chez deux soeurs - Rôle étiologique possible d'une infection chronique à virus A.P.C.
Arch. Fr. Péd. , Tome XIV (1957) 1-8.

15. BRETON A., GAUDIER B., PONTE C., WALBAUM R.
Bronchopneumopathies à rechutes de l'enfance.
Presse Méd. , Tome LXVII (30 sept. 1959) 1672-1675.

16. BRETON A., GAUDIER B., PONTE C., SAMAILLE J.
Les bronchopneumopathies à virus de l'enfant.
XVIIIème Congrès Ass. Péd. Lang. Frse.
Genève (1961) vol. 3, 106. Ed. Karger Bâle New York.

17. CHANOCK R.M., FINBERG L.
Epidemiologic aspects of infections in infants and small children.
Amer. J. Hyg. (1957) 66, 291.

18. CHANOCK R.M., VARGOSKO A., LUCKEY A., COOK M.K., KAPIKIAN A.Z., REIGELDERFER T., PARROTT R.M.
Association of hemadsorption viruses with respiratory illness in childhood.
J. Amer. Med. Ass. (7 feb. 1959) 169 (6), 548-553.

19. CHANOCK R.M.
Association of a new type of cytopathogenic myxovirus with infantile croup.
J. Exp. Med. (1 oct. 1956) 104 (4), 555-576.

20. CHANOCK R.M., PARROTT R.M., JOHNSON K.M.
Myxoviruses parainfluenza.
Amer. Rev. Resp. Dis. 88 (suppl. sept. 1963) 152-166.

21. CHANOCK R.M., MUFSON M.A., JOHNSON K.M.
Comparative biology and ecology of human virus and mycoplasma respiratory pathogens.
Prog. Med. Vir. (1965) vol.7, 208. Ed.Karger Bâle New York

22. CHANOCK R.M., MUFSON M.A., BLOOM H.H., JAMES W.D., FOX H.H. , KINGSTON J.R.
Eaton agent pneumonia.
J. Amer. Med. Ass. (21 jan. 1961) 175, 213-220.

23. CHANY M.C., ROBBE-FOSSAT F., COUVREUR J.
Enquête sérologique sur le rôle épidémiologique d'un virus respiratoire nouvellement reconnu : souche EA 102 des myxovirus parainfluenzae type 3.
Bull. Acad. Nat. Méd. (1959) 143, 106-110.

24. CLARKE S.K., SAYNOR R.
Haemagglutination-inhibition tests against C.A.virus.
Arch. ges. Virusforsch. (1959) 9, 288-294.

25. COMITE DES ENTEROVIRUS.
Picornavirus Group.
Virology (1963) 19, 114-116.

26. COMMISSION OF ACUTE RESPIRATORY DISEASES.
Amer. J. Pub. Health (1944) 34, 335.

27. COOK M.K., CHANOCK R.M., FOX H.H., HUEBNER R.J., BUESCHER E.L., JOHNSON R.T.
Role of Eaton agent in disease of lower respiratory tract : evidence for infection in adults.
Brit. Med. J. (26 mar. 1960) 5177, 905-911.

28. CRAMBLETT H.G.
Viral respiratory illnesses of infants and children.
Bact. Review (1964) 28,4, 431-438.

29. DALES S.
Penetration of animal viruses into Cells.
Progr. Med. Vir. (1965) vol.7, 1-37.
Ed. Karger Bâle New York.

30. DANON D., JERUSHALMY Z., KOHN A., DE VRIES A.
In vitro phagocytosis by leucocytes of influenza virus adsorbed into erythrocytes. Electron microscopic and cinematographic observations.
Virology (1961) 15, 258-262.

31. DAVIS S.D., WEDGWOOD R.J.
Antibiotics prophylaxis in acute viral respiratory diseases.
Amer. J. Dis. Child. (1965) 109, 6, 544.

32. DEBRE R., LELONG M.
Affections du larynx.
Pédiatrie, Tome II (1957) 717-727.

33. DENNIS J.L., PALMER W.M.
Bronchiolitis in infants.
J. Amer. Med. Ass. Tome CLXXII (13 feb.1960) 688-691.

34. DERRICK E.H.
"Q" fever, new fever entity : clinical features, diagnosis and laboratory investigations.
Med. J. Australia (21 aug.1937) 2, 281-299.

35. DIDIER A.G.
Les bronchopneumopathies virales : leur diagnostic par la réaction de déviation du complément.
Thèse, Marseille (1962)

36. DINGLE J.H.
Illness in the home.
Western Reserve University Press (1964)

37. DINGLE J.H.
Primary atypical pneumonia, etiology unknown.
War Med. (march 1943) 3, 223-248.

38. DMOCHOWSKI L.
The search for human tumor viruses.
Texas Rep. Biol. Med.(Summer 1963) 21, 113-135.

39. DUBIEF et DRUJON.
Rapport au Conseil d'Hygiène Publique de la Seine Paris (1897)- Cités par R. FASQUELLE dans Eléments de virologie médicale. Edition Flammarion(1958).

40. DUGDALE A.E., MAC GEORGES M.
Bronchiolitis in infancy.
New Zeal. Med. J. (1960) 59, 227.

41. DUJARRIC DE LA RIVIERE R.
La grippe est-elle une maladie à virus filtrant ?
C.R. Acad.Sc. (1918) 167, 606.

42. EATON M.D., MEIKLEJOHN G., VAN HERRICK W.
Studies on the etiology of primary atypical pneumonia. A filterable agent transmissible to cotton-rats, hamsters and chick embryo.
J. Exper. Med. (1944) 79, 649.

43. ELRAI F.M., EVANS A.S.
Arch. Environnemental Health. Chicago.(1963) 7, 700.

44. ENDERS J.F., WELLER T.H., ROBBINS F.C.
Cultivation of Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues.
Science (1949) 109, 85-87.

45. ENDERS J.F., BELL J.A., DINGLE J.H., FRANCIS T.Jr., HILLEMAN M.R., HUEBNER R.J., PAYNE A.M.M.
Adenovirus : group name proposed for new respiratory tract viruses.
Science (1956) 124, 119.

46. EVANS A.S.
Adenoviruses infections in children and youg adults with comments on vaccinations.
New England J. Med. (1961) 265, 401.

47. FANDRE M., DROPSY G., COFFIN R., PENNAFORTE F.,BOCHET J.
a) Epidémie de bronchiolites aiguës du nourrisson - Isolement d'un virus respiratoire syncytial.
Arch. Franç. Péd. (Déc. 1964) 21, 1189-1195.

b) Les bronchiolites aiguës virales du nourrisson.
Pédiatrie (Juil.-août 1966) 21 (5), 545-557.

48. FORBES J.A., BENNET N., GRAY N.J.
Epidemic bronchiolitis caused by a respiratory syncytal virus : clinical aspects.
J. Aust. Med. (1961) 2, 933.

49. FORSGREN M., STERNER G., DE HEVESY G.
Acute respiratory illness in children.
A serological study with viral and bacterial antigens.
Acta Pead. Scand. (jul.1965) 54, 336-340.

50. GALY P., ROUMAGNOUX J.
Des syndromes d'allure grippale sans modifications bronchopulmonaires aux bronchopneumopathies non condensantes saisonnières.
Rev. du Prat. (1964) 14,10, 1211.

51. GELFAND H.M.
The occurence in nature of the Coxsackie and Echoviruses.
Prog. Méd. Virol. (1961) 3, 193.
Ed. Karger Bâle New York.

52. GERNEZ-RIEUX CH., VOISIN C., HOUCKE A., SAVINEL E. , PIAT G.
Les opacités pulmonaires d'origine bronchique au cours des pneumopathies à virus.
Les Bronches, Tome VII (1957) 134-138

53. GIRARDI A.J., HILLEMAN M.R., ZWICKEY R.E.
Tests in hamsters for oncogenic quality of ordinary viruses including adenovirus type 7.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (Apr.1964) 115, 1141-1150.

54. GIROUD P., LE GAC P., ROGER F., DARTOIS N.
Médecine expérimentale : Comportement de sérums humains vis-à-vis des antigènes rickettsiens du groupe boutonneux pourpré et des antigènes du groupe de la psittacose.
C.R. Acad. Sc. , Tome 237 (9 déc. 1953) 1576-1577.

55. GIROUD P., JADIN J.
Médecine expérimentale : Isolement chez l'homme, au cours de syndromes infectieux allant de l'exanthème simple à l'encéphalo-myocardite, d'un agent virulent à la limite du groupe des rickettsies.
C.R. Acad.Sc. , Tome 238 (17 mai 1954) 2039-2041.

56. HEYCOCK J.B., NOBLE T.C.
1.230 cases of acute bronchiolitis in infancy.
Brit. Med. J. (1962) 5, 309, 879.

57. HILLEMAN M.R., HAMPARIAN V.V., KETLER A., REILLY C.M., Mc CLELLAND L., CORNFELD D., STOKES J.Jr.
Acute respiratory illnesses among children and adults. Field study of contemporary importance of several viruses and appraisal of the literature.
J. Amer. Med. Ass. (12 may 1962) 180, 445-453.

58. HILLEMAN M.R.
Respiratory syncytial virus.
Amer. Rev. Resp. Dis. (1963) 88, 3, 167.

59. HILLEMAN M.R., WERNER J.H.
Recovery of new agent from patients with acute respiratory illness.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1954) 85, 183.

60. HILLEMAN M.R.
"Newer" and "Older" viruses in Mammalian Malignancy.
Viruses, nucleic, acids and cancer (1963) 580-605.
XVII th. Ann. Symp. Found. Cancer Res.
The University of Texas - M.D. Anderson Hospital.

61. HORNLETH A., VOLKERT M.
The incidence of complement fixing antibodies to the respiratory syncytial virus in sera from Danish population group aged 0-19 years.
Acta Path. Microb. Scand. (1964) 62, 3, 421.

62. HUEBNER R.J., ROWE W.P., LANE W.T.
Oncogenic effects in hamsters of human adenovirus types 12 and 18.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. (15 dec. 1962) 48, 2051-58.

63. JEUNE M., SOHIER R., BERAUD C., BETHENOD M., NIVELON J.L.
Les aspects radiologiques des bronchopneumopathies virales de l'enfant.
XVIIIème Congrès Ass. Péd. Lang. Frse.
Genève (1961) vol.3, 170. Ed.Karger Bâle New York.

64. JOHNSON K.M., CHANOCK R.M., COOK M.K., HUEBNER R.J.
Studies of a new human hemadsorption virus.
I. Isolation, properties and characterization.
Amer. J. Hyg. (june 1960) 71, 81-92.

65. JOKLIK W.K.
The molecular basis of the viral eclipse phase.
Progr. Med. Virol. (1965) Vol. 7, 44-89.
Ed. Karger Bâle New York.

66. Journées Médicales de LAENNEC (1963)
Nations nouvelles sur les pneumopathies à virus.
Rev. Tub. Pneumol. (1963) 27,7, 713.

67. KAPIKIAN A.Z., BELL J.A., MASTROTA F.M., HUEBNER R.J., WONG D.C., CHANOCK R.M.
An outbreak of parainfluenza 2 (croup-associated) virus infection. Association with acute undifferentiated febrile illness in children.
J. Amer. Med. Ass. (2 feb.1963) 183, 324-330.

68. KARTAGENER
Bronchite et bronchiolite.
Les Bronches (1960) Tome X, 71.

69. KASEL J.A., HUBER M., LODA F.
Immunization of volunteers with soluble antigens of adenovirus type 1.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (oct. 1964) 117, 186-190.

69a KASEL J.A., KNIGHT V., ALLING D.W.
Heterotypic hemagglutination-inhibition antibody responses in volunteers inoculed with adenovirus types 26 and 27.
J. Immun. (June 1964) 92, 934-940.

70. KOURILSKY R., BOGNEL J.C.
Les pneumonies virales.
La revue de Médecine (Février 1961) 157-166.

71. LACORRE J.M.
Contribution à l'étude et au diagnostic biologique des bronchopneumopathies, non bactériennes, primitives du nourrisson.
Thèse, Paris (1966)

72. LAVER W.G.
Structural studies on the protein subunits from three strains of influenza virus.
J. Molec. Biol. (Jul. 1964) 9, 109-124.

73. LAVILLAUREIX J., REEB E.
Note préliminaire sur un virus isolé au cours d'affections pneumoniques épidémiques.
Ann. Inst. Pasteur (1960) 98, 754.

74. LAXDAL O.E., ROBERTSON M.E., BRAATEN V., WALKER W.A.
Acute respiratory infections in children.
I. An intensive study of etiology in an open community.
Canad. Med. Ass. J. (25 may 1963) 88, 1049-1054.

75. LEE NEMIR R.L.
Adenovirus complement fixing antibodies titers from birth trough the first year of life. A longitudinal study.
Pediatrics (1963) 32, 4, 497.

76. LEMARIEY A.
Oto-rhino-laryngologie infantile.
Masson & Cie Ed. (1956) 370-418.

77. LE REST F.P., GERMONTY J., MAILS M., DELPY J., TESSIER J.P.
Les viroses respiratoires communes.
Etude sérologique, clinique, radiologique et épidémiologique de 336 observations.
Poumon et Coeur (1964) 20, 8, 829.

78. LEWIS F.A., LEHMANN N.I., FERRIS A.A.
The haemadsorption viruses in laryngo-tracheo-bronchitis.
Med. J. Australia (9 dec. 1961) 48 (2), 929-932.

79. LIU C., EATON M.D., HEYL J.T.
Studies on primary atypical pneumonia.
II. Observations concerning the development and immunological characteristics of antibody in patients.
J. Exp. Med. (1959) 109 (6), 545-556.

80. LIU C.
Studies on primary atypical pneumonia.
I. Localization, isolation and cultivation of a virus in chicks embryos.
J. Exp. Med. (1 oct. 1957) 106 (4), 455-466.

81. LOVAS et TAKATSY.
Arch. gesamt. Virusforsch. (1965) 17, 67.

82. Mc LEAN D.M., BACH R.D., QUANTZ E.J., Mc NAUGHTON G.A.
Enterovirus infections in Toronto in 1962.
Canad. Med. Ass. J. (6 july 1963) 89, 16-19.

83. Mc LEAN D.M., EDWARDS H.E., Mc QUEEN E.J., PETITE H.E.
Myxovirus infections in acute laryngo-tracheo-bronchitis. Toronto 1961-1962.
Canad. Med. Ass. J. (10 nov. 1962) 87, 998-1001.

84. Mc LEOD D.L., HAM A.W.
Search for oncogenic properties in various viruses found in man : positive results with adenovirus types 12 and 18.
Cand. Med. Ass. J. (19 oct. 1963) 89, 799-805.

85. MARMION B.P., GOODBURN G.M.
Effect of an organic gold salt on Eaton's primary atypical pneumonia agent and other observations.
Nature, London (21 jan. 1961) 189, 247-248.

86. MARMION B.P., HERS J.F.
Observations on Eaton primary atypical pneumonia. Agent and analogous problems in animals.
Amer. Rev. Resp. Dis. (1963) 88, 3, 198.

87. MELNICK J.L., JAWETZ E.
Review of Medical Microbiology (1966), 390.
Lange 7° ed.

88. MEYER K.
Ecology of psittacosis and ornithosis (De Lamar lecture).
Medecine (May 1942) 21, 175-206.

89. MORANGE A.
De la psittacose ou infection spéciale déterminée par les perruches.
Thèse, Paris (1895)

90. NELSON W.E.
Infections virales ou probablement virales.
Traité de Pédiatrie Tome II, 7° éd., 891-895.
Maloine S.A. Ed.

91. NICOLLE R., LEBAILLY B.
Quelques notions expérimentales sur le virus de la grippe.
C. R. Acad. Sc. (1918) 167, 607.

92. NOCARD E., ROUX E.
Le microbe de la péripneumonie.
Ann. Inst. Pasteur (1898) 12, 240-262.

93. PANEL FOR PICORNAVIRUS.
Picornavirus.
Science (1963) 141, 153.

94. PARROTT R.H.
Adenovirus and parainfluenza virus infections.
Pediat. Clin. Nat. Amer. (nov. 1960) 7, 965-978.

95. PARROTT R.H., VARGOSKO A.J., KIM H.W., BELL J.A., CHANOCK R.M.
Acute respiratory diseases of viral etiology.
III. Myxovirus parainfluenza.
Amer. J. Publ. Health (june 1962) 52, 907-917.

96. PARROTT R.H., VARGOSKO A.J., KIM H.W., CHANOCK R.M.
Clinical syndroms among children caused by respiratory viruses.
Amer. Rev. Resp. Dis. (1963) 88, 3, 73.

97. PETERSON O.L., HAM T.H., FINLAND M.
Cold agglutinins (autohemagglutinins) in primary atypical pneumonias.
Science (1943) 97, 167.

98. PHILIPSON L., WESSLEN T.
Recovery of a cytopathogenic agent from patients with non-diphteric croup and from day-nursery children.
Arch. ges. Virusforsch. (1958) 8 (1), 76-94.

99. PIERRE-BOURGEOIS, DELARUE J.
Les affections bronchiques.
Maladies de l'appareil respiratoire (1963) 331-342.
Flammarion Ed.

100. PIERSON M., DE LAVERGNE E., GILGENKRANTZ S., WORMS A.M.
Clinical and epidemiological aspects of some cases of infection caused by myxovirus parainfluenza 3 (EA 102).
Arch. ges. Virusforsch. (1963) 13, 257-264.
(en français).

101. RASMUSSEN E.R.K.
Ueber eine durch Strumvögel übertragbare Lungenerkrankung auf den Färöern.
Zbl. f. Bakt. (30.Dez. 1938) Abt.1, 143, 89-93.

102. REILLY C.M.
Travaux expérimentaux.
Cité par J. PUJOS.
Thèse : le poumon rougeoleux. Toulouse (1951)

103. REIMANN H.A.
Acute infection of respiratory tract with atypical pneumonia; disease entity probably caused by filtrable virus.
J. Amer. Med. Ass. (24 dec. 1938) 111, 2377-2384.

104. REIMANN H.A., HAVENS W.P.
Epidemic disease of respiratory tract.
Arch. Int. Med. (jan. 1940) 65, 138-150.

105. REYNOLDS E.O.R.
The effect of breathing 40 per cent oxygen on the arterial blood gas tension of babies with bronchiolitis.
J. of Ped. (1963) 63, 6, 1135.

106. RICHARD A., ORMSEE Ph. D.
Viral and Rickettsial infections of man.
Ed. Pitmann Medical publishing (1965) art. 52, 1144.

107. RITTER J.
Psittacosis.
Dtsch. Arch. Klin. Med. (1880) 25, 53.

108. ROUMAGNOUX J., PAYEN, PIROLLET, FAVIER, DUROSOIR.
Les pneumopathies des adénoviroses.
Rev. de Méd. Lyon (1965) 14, 7, 277.

109. ROWE W.P., HUEBNER R.J., GILMORE L.K., PARROTT R.H., WARD T.G.
Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture.
Proc. Soc. Exp. Biol. (1953) 84, 570.

110. SABIN A.B.
Reo-virus.
Science (1959) 130, 1387.

111. SACREZ R., WILLARD D., SIGRIST D., STOEBNER M.
Les éléments du pronostic dans les bronchopneumopathies de l'enfance.
Revue de Pédiatrie (1967) Tome III, 23-34.

112. SAMAILLE J.
Les infections respiratoires d'origine virale.
Dans P. LEPINE.
Techniques de laboratoire en virologie humaine.
Ed. Masson (1964) 588-624.

113. SANDIFORD B.R., SPENCER B.
Respiratory syncytial virus in epidemic bronchiolitis of infants.
Brit. Med. J. (1962) 309, 5, 881.

114. SCHÄFER W.
Structure of some animal viruses and signification of their components.
Bact. Reviews (1963) 27, 1-17.

115. SMITH W., ANDREWES C.H., LAIDLAW P.
A virus obtained from influenza patients.
Lancet (1933) 225, 66.

116. SOHIER R.
Infections respiratoires dues à des virus.
Diagnostic des maladies à virus (1964) 338-410.
Ed. Flammarion.

117. SOHIER R.
Les bronchopneumopathies à virus.
Soc. Méd. Hôp. Alger (6 déc. 1958)

118. STERNER G.
Adenovirus infection in childhood.
An epidemiological and clinical survey among swedish children.
Acta Paed. (1962) 142.

119. STUART HARRIS C.H.
Les virus des voies respiratoires.
Documenta Geigy (juillet 1966) Bâle.

120. STUART HARRIS C.H.
Influenza and other virus infections of respiratory tract.
The Williams and Wilkins (1953) Baltimore, Maryland.

121. STUART HARRIS C.H.
Viruses of diseases of respiratory tract.
Brit. Med. J. (1962) 5309, 869.

122. TRENTIN J.J., YABE Y., TAYLOR G.
The quest for human cancer viruses.
Science (14 sept. 1962) 137, 835-841.

123. TURNER J.C.
Development of cold agglutinins in atypical pneumonia.
Nature, London (10 april 1943) 151, 419-420.

124. TYRRELL D.A.J., BYNOE M.L.
Some further virus isolations from common colds.
Brit. Med. J. (1961) 1, 393.

125. VARGOSKO A.J., CHANOCK R.M., HUEBNER R.J.,
LUCKEY A.H., KIM H.W., CUMMING C., PARROTT R.H.
Association of type 2 hemadsorption (parainfluenza 1) virus
and Asian influenza A virus with infectious croup.
New England J. Med. (2 july 1959) 261 (1) 1-9.

126. VIVELL O., CREMER H.J., LIPS G.
Zur Atiologie und Epidemiologie akuter Infekte
der Luftwege.
Dtsch. Med. Wsch. (13. Aug. 1965) 90, 1421-1428.

127. WARD T.G.
Viruses of respiratory tract.
Prog.Med. Virol. (1959) Vol. 2, 203.
Ed. Karger Bâle New York.

128. WILDER C.S.
Acute respiratory illnesses reported to the U.S. National
Health survey during 1957 to 1962.
Amer. Rev. Resp. Dis. (1963) 88, 3, 14.

--ooOoo--